

MARIA DE FÁTIMA LINO COELHO

*ASPECTOS LABORATORIAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM ÊNFASE NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE
ALBUMINA E ALFA-1-MICROGLOBULINA*

CAMPINAS

2003

MARIA DE FÁTIMA LINO COELHO

**ASPECTOS LABORATORIAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM ÊNFASE NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE
ALBUMINA E ALFA-1-MICROGLOBULINA**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências
Médicas, área de Ciências Biomédicas.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. CÉLIA REGINA GARLIPP

CO-ORIENTADORA: PROFA DRA. PAULA VIRGINIA BOTTINI

CAMPINAS

2003

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Célia Regina Garlipp
CO-ORIENTADORA: Dr^a Paula Virginia Bottini

Membros:

1. Prof. Dr^a. Maria Elizabete Mendes

2. Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

3. Prof. Dr. Ibsen Bellini Coimbra

Curso de pós-graduação em Ciências Biomédicas, Área de Concentração em Patologia Clínica da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14/02/2003

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Luiz Carlos e filhos Lucas e Vinícius pelo estímulo, confiança, paciência e compreensão nos momentos difíceis.

À minha orientadora **Prof^a. Dr^a. Célia Regina Garlipp**, agradeço a sua orientação segura e consistente na elaboração deste trabalho. Pelo carinho, paciência, apoio, sabedoria e constante dedicação que me foi dispensada.

A **Dr^a. Paula Virginia Bottini**, obrigada pelo auxílio na parte técnica e escrita deste trabalho.

Ao **Dr. Manoel Barros Bértolo**, do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia pela atenção, apoio e auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

A **Dr^a Lilian T. L. Costallat** do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia, pelo auxílio e fornecimento de dados para elaboração deste estudo.

Ao **Dr. Ibsen B. Coimbra** do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Reumatologia pela colaboração na elaboração da parte escrita do artigo para publicação.

Aos residentes da Disciplina de Reumatologia/ Faculdade de Ciências Médicas /UNICAMP, **Dr. Eduardo P. Magalhães, Dr^a Zoraida Sachetto, Dr. André Santoro e Dr^a Maise F. S. Bonim** (residentes em 2000/2001), pelo auxílio na seleção dos pacientes para a realização da pesquisa.

Aos biólogos **Marco Antônio Moda e Suzy Helena Afaz** e a todos os funcionários da Seção de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP.

Ao funcionário **André Nunes de Viveiros**, técnico do Setor de Separação e Recepção de Materiais da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP, pelo auxílio na padronização e coleta do material.

Ao funcionário **Antônio Carlos Ferreira**, técnico de laboratório do Setor de Separação e Recepção de Materiais da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP.

A bióloga **Valéria Malena Moda**, Seção de Bioquímica Clínica da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP, pela realização de análises laboratoriais.

Ao biólogo **Alexandre Q. Camargo** e à técnica de laboratório **Eni Dagnoni**, funcionários da Seção de Imunologia da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP, pelo auxílio na separação, armazenamento das amostras e realização técnica das análises.

À **Márcia Rosângela Fernandes de Souza**, funcionária da Área de Digitação de Resultados da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas /UNICAMP, pelo auxílio e paciência na pesquisa informatizada dos resultados das análises laboratoriais.

À **Profa. Dra. Maria Heloísa Souza Lima Blotta**, docente da Área de Imunologia em Patologia Clínica do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, pelo auxílio na elaboração da aula de qualificação. E a todos os professores do Departamento de Patologia Clínica que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

As colegas **Neusa Osti, Márcia Wenning, Lúcia Bragazza e Sheila Nakamura** do Departamento de Análises Clínicas da PUCCAMP, pelo incentivo, apoio e amizade.

Ao Setor de Bioestatística da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, principalmente a funcionária **Cleide** pela realização da parte estatística deste trabalho.

Ao Fundo de Apoio à Pesquisa (**FAEP**)/UNICAMP (auxílio 0898/98), pelo suporte financeiro para realização deste trabalho.

À **CAPES** (Coordenadoria de pesquisa do Ensino Superior), pela bolsa recebida no período de junho de 2000 a junho de 2001.

Se nunca procurarmos, jamais seremos capazes de encontrar.

Se não tentarmos superar nossas dúvidas e medos, de forma alguma descobriremos quão maravilhoso é viver sem eles.

Se não formos além das dificuldades, em nenhum momento cresceremos fortes.

Se não mantivermos vivos nossos sonhos, certamente não os teremos por muito tempo.

Se nunca buscarmos nosso arco-íris, jamais o alcançaremos.

Porém, se nos arriscarmos, se tentarmos e procurarmos, se descobrirmos e sonharmos, se crescermos e, através de cada dia tivermos a certeza de que tão somente poderemos ter o que dermos de nós mesmos com certeza conseguiremos de nossas vidas o tanto que nós mesmos vivermos.

	PÁG.
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxii</i>
1. INTRODUÇÃO	35
2. OBJETIVOS	47
3. MATERIAL E MÉTODOS	51
4. RESULTADOS	59
5. DISCUSSÃO	77
6. CONCLUSÕES	93
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97
8. ANEXOS	115
Anexo I: Critérios de classificação para les do colégio americano de reumatologia.....	117
Anexo II: Protocolo do projeto de pesquisa.....	119
Anexo III: Tabela de medicamentos utilizados pelos pacientes lúpicos.....	121
Anexo IV: Ficha de controle do paciente.....	127
Anexo V: Relatório estatístico.....	129
Anexo VI: Termo de consentimento pós-informação.....	137
Anexo VII: Características individuais de cada paciente e resultados sangüíneos obtidos nos exames realizados.....	139
Anexo VIII: Características individuais de cada paciente e resultados urinários obtidos nos exames realizados.....	143
Anexo IX: Valores de referência das análises laboratoriais.....	147
Anexo X: Urinary protein excretion in lupus patients.....	149

LISTA DE ABREVIATURAS

LES	Lúpus eritematoso sistêmico
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
EUA	Estados Unidos da América
HLA	Antígeno leucocitário humano
TNF - α	Fator de necrose tumoral alfa
IAM	Infarto agudo do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
LCAT	Colesterol acil transferase
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
RBP	Proteína carreadora do retinol
AADNA	Anticorpo anti-DNA nativo
ELISA	Enzyme-Linked Imunosorbent Assay
EDTA	Ácido etileno diaminotetracético
CREA	Creatinina
ALB	Albumina
A1M	Alfa ₁ -microglobulina
A1M/CREA	Relação alfa-1-microglobulina / creatinina urinária
PROT	Proteína total
PROT/CREA	Relação proteína total / creatinina urinária
MALB	Microalbuminúria
MALB/CREA	Relação microalbumina / creatinina urinária

HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VHS	Velocidade de hemossedimentação
APOA-I	Apolipoproteína A-1
APO-B	Apolipoproteína B
LPA	Lipoproteína (a)
CLEACREA	Clearance de creatinina
EEG	Equações de estimação generalizadas

	<i>PÁG.</i>
TABELA I: Frequências das alterações de Anti-DNA nativo em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.....	62
TABELA II: Frequências das alterações de VHS em paciente lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses...	62
TABELA III: Frequências das alterações hematológicas em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.....	63
TABELA IV: Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	66
TABELA V: Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para HDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	66
TABELA VI: Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para triglicérides em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	67
TABELA VII: Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para VLDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	67
TABELA VIII: Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para LDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	68

TABELA IX:	Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Apolipoproteína A1 (APO-A) em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	69
TABELA X:	Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Apolipoproteína B (APO-B) em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.....	69
TABELA XI:	Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Lipoproteína (a) (Lpa) em pacientes lúpicos durante um período de 12 meses.....	70
TABELA XII:	Frequências das alterações do sedimento urinário em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite em um período de 12 meses.....	72
TABELA XIII:	Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação PROT/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, no período de 12 meses.....	73
TABELA XIV:	Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação A1M/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite no período de 12 meses.....	74
TABELA XV:	Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação MALB/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite no período de 12 meses.....	74
TABELA XVI:	Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para alterações de clearance de creatinina em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite em um período de 12 meses.....	76

	<i>PÁG.</i>
FIGURA 1: Frequência de alterações lipídicas e lipoproteicas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	65
FIGURA 2: Frequências das alterações lipoproteicas e apolipoproteicas em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico.....	68
FIGURA 3: Frequências das alterações de leucócitos no sedimento urinário em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	71
FIGURA 4: Frequências das alterações de A1M/CREA e MALB/CREA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	75



RESUMO

O envolvimento renal é uma causa importante de morbidade e mortalidade no LES. Alterações morfológicas renais são observadas em quase todos os pacientes sendo que 40-75% deles desenvolvem doença renal clínica, indicada por níveis aumentados de creatinina plasmática, proteinúria e/ou hematúria. O presente estudo tem como objetivo avaliar a excreção de proteínas urinárias específicas em pacientes com LES e sua possível correlação com alterações hematológicas, urinárias ou bioquímicas. Foram selecionados 47 pacientes com LES, sem evidência clínica e laboratorial de doença renal e divididos em dois Grupos (Grupo I = 35 pacientes sem história de nefrite e Grupo 2 = 12 pacientes com história de nefrite). Durante o período de um ano e a intervalos regulares de 3 meses, esses pacientes foram avaliados sendo que de cada indivíduo, em cada etapa do estudo, amostras sanguíneas e amostras urinárias isoladas e de 24h, foram coletadas e submetidas às seguintes determinações laboratoriais: hemograma, contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação, pesquisa de anticorpo anti-DNA nativo, perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, lipoproteína (a), apolipoproteína A1 e apolipoproteína B), determinação do clearance de creatinina, dosagens urinárias de proteína total, creatinina (para estabelecer a relação proteína urinária/creatinina), microalbuminúria (indicada pela relação MALB/CREA), alfa₁-microglobulina (indicada pela relação A1M/CREA), sedimento urinário e pesquisa de dismorfismo eritrocitário. Excreções alteradas de MALB/CREA (23% no Grupo I e 25% no Grupo II) e de A1M/CREA (17% no Grupo I e 8% no Grupo II) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados ($p > 0,05$). O mesmo foi observado em relação aos outros parâmetros avaliados. Pesquisa positiva para anti-DNA nativo e perfis lipídicos alterados não mostraram associação com MALB/CREA ($p > 0,05$). Clearance de creatinina não sofreu alteração ao longo do tempo e não se mostrou dependente da excreção de albumina observando-se uma fraca correlação estes dois parâmetros ($p = 0,0774$). Apesar da variabilidade na excreção urinária de albumina ao longo do tempo, não houve associação dessa excreção com alterações lipídicas, lipoproteicas e apolipoproteicas e com ANTI-DNA nativo ($p > 0,05$). Concluímos que alterações na excreção urinária de albumina e de alfa-1-microglobulina são frequentes no LES, embora possam ser decorrentes da própria variabilidade biológica da excreção dessas proteínas.



ABSTRACT

Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is frequent although the evolution of renal function abnormalities is not completely elucidated. Morphological renal changes are present in virtually all patients, as 40% to 75% develop clinical renal disease. Lupus nephritis is an important cause of mortality and morbidity of the disease. Consequently, the major topic of investigations focus on the diagnosis, treatment and prognosis of this condition. This study was performed to evaluate whether the urinary protein excretion profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients could predict the development of lupus nephritis and their possible relationship with hematological, urinary and biochemical abnormalities. Forty seven patients divided into Group I (GI) with 35 patients without history of lupus nephritis and Group II (GII) with 12 patients with history of nephritis were studied during a year period. Random urine samples, 24-hour urine collection and 12-hour fasting blood samples were collected. Laboratory studies included: hemogram, platelet count, erythrocyte sedimentation rate, anti-dsDNA antibodies, lipid profiles, creatinine clearance, total urine protein, routine urine analysis (including dysmorphic erythrocytes), urinary albumin/creatinine (MALB/CREA) and alpha-1-microglobulin/creatinine (A1M/CREA). Altered excretions of MALB/CREA (23% GI; 25% GII) and A1M/CREA (17% GI; 8% GII) showed no significant differences between the Groups ($p>0.05$). The same was observed for the other analyzed parameters. Anti-dsDNA and altered lipid profiles were not associated with MALB/CREA ($p>0.05$). There was a tendency of a correlation between creatinine clearance and MALB/CREA ($p=0.0774$). Although altered excretions of MALB/CREA and A1M/CREA were frequent in SLE it seems to be due to the daily excretion variability of these proteins.



1. INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada por alterações imunológicas e grande polimorfismo de manifestações clínicas. Essa patologia pode acometer um ou mais órgãos ou sistemas, de forma concomitante ou consecutiva com evolução e prognóstico muitas vezes imprevisíveis (QUAGLIATO, 1989, SATO, 1994, MATOS CARNEIRO, 1997).

Sua incidência é maior entre mulheres jovens, particularmente na idade reprodutiva, na proporção de 9:1 em relação aos homens, sendo menos freqüente na infância e nos idosos (SATO, 1994, WALLACE & METZGER, 1996). Apesar de afetar indivíduos em qualquer idade, o pico de início dos sintomas varia entre 15 e 45 anos, com média de idade de 30 anos, à época do diagnóstico (SCOTTON, 2000).

O LES é uma doença de distribuição universal, com prevalência variável entre as diversas regiões do planeta. Nos Estados Unidos da América (EUA) a doença é três vezes mais comum entre mulheres negras do que brancas, tendo uma prevalência que varia de 14,8 a 50,8 casos/100.000 habitantes (GLADMAN & UROWITZ, 1994, HOCHBERG, 1993). Na Inglaterra, Japão e Suécia a prevalência dessa patologia tem sido estimada respectivamente em 12, 21 e 39 pacientes por 100.000 habitantes (GLADMAN & UROWITZ, 1994, HOCHBERG et al, 1995). Na Inglaterra, a prevalência foi maior entre afro-caribenhos com 207 casos/100.000 habitantes, seguidos por asiáticos e brancos (48,8 e 20,3 casos/100.000 habitantes, respectivamente) (GLADMAN & UROWITZ, 1998).

Estudos epidemiológicos realizados na última década sugerem que o lúpus é mais comum entre certas populações asiáticas (filipinos e chineses em maior proporção que malaios e japoneses) e mais prevalente no continente africano do que se imaginava anteriormente. Nos EUA observa-se uma maior prevalência e gravidade entre hispânicos e índios do que entre os brancos (WALLACE, 1999).

No Brasil, embora não existam estudos epidemiológicos sobre esta enfermidade, acredita-se que a mesma seja altamente prevalente tanto em adultos quanto em crianças (CHAHAD et al, 1995, MARINI & COSTALLAT, 1999) sendo que alguns autores têm relatado uma maior incidência de LES em mulheres caucasóides. Esse achado pode estar refletindo a composição do grupo de indivíduos estudados, embora a alta

miscigenação da nossa população muitas vezes dificulta a caracterização da raça (QUAGLIATO, 1989, COIMBRA, 1991, SATO et al, 1991, COSTALLAT, 1992, HILÁRIO et al, 1992, COIMBRA, 1993).

Relatos na literatura apontam que algumas doenças, e entre elas o LES, não somente afetam com maior frequência minorias populacionais mas também apresentam um prognóstico menos favorável entre elas (FESSEL, 1974, WARD & STUDENSKI, 1990, JOHNSON et al, 1995, KARLSON et al, 1997). Tais características têm sido relacionadas a diferenças biológicas geneticamente determinadas e ainda não reconhecidas, entre indivíduos pertencentes a minorias e a maiorias populacionais. O estudo do prognóstico em geral, e no lúpus em particular, entre grupos raciais, merece cuidado. Segundo os antropologistas, raça implica em indivíduos geneticamente homogêneos, o que somente seria possível em grupos humanos totalmente isolados, o que geralmente não é o caso.

Da mesma forma, a literatura médica tem enfatizado o quão arbitrárias e relativas podem ser as designações raciais (MCKENZIE & CROWCROFT, 1994, HUTH, 1995, MCKENZIE & CROWCROFT, 1996, BHOPAL, 1997, FUSTINONI & BILLER, 2000). A maioria dos estudos em lúpus e também em outras condições, está mais relacionada a grupos étnicos que a grupos raciais ou seja, esses estudos são realizados entre indivíduos que dividem a mesma cultura ancestral, origem geográfica, linguagem e um sistema de tradições, crenças e comportamentos que lhes confere um importante elo de ligação entre si (ALARCON & LOWE, 2001).

Na etiologia e fisiopatogenia do lúpus, apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas, alguns aspectos permanecem obscuros. Assim, admite-se que a interação de fatores genéticos, virais, hormonais e ambientais, de forma ainda não totalmente esclarecida, participem do desencadeamento e desenvolvimento da doença (COSTALLAT, 1995). Estudos realizados em hispânicos, negros e brancos, concluíram, que além da origem étnica, fatores sócio-econômicos, imunológicos, imunogenéticos, comportamentais e psicológicos são variáveis preditivas do início da atividade da doença (ALARCON et al, 1999).

Fatores genéticos parecem exercer importante papel no desenvolvimento dessa patologia. Aparentemente o risco relativo de desenvolvimento do LES entre familiares é cerca de 6,8 vezes em relação a uma população controle (GLADMAN & UROWITZ, 1998). No que diz respeito aos antígenos leucocitários humanos, uma maior frequência de HLA-DR₂ e DR₃ tem sido demonstrada em pacientes com lúpus (LAHITA, 1997, FERNANDES et al, 1998, EROGLU & KOHLER, 2002). Estudos realizados em doentes caucasóides brasileiros, sugerem que o HLA - DR₂ pode ter importante papel na suscetibilidade ao LES bem como o HLA- DR₃ parece estar associado à nefrite (FERNANDES et al, 1998).

Em relação aos fatores hormonais, observa-se um predomínio da doença em mulheres na fase adulta, durante a gestação, no pós-parto e durante o uso de anticoncepcionais orais, em particular aqueles que contém estrógenos, uma vez que estes aumentam a produção de autoanticorpos e são capazes de ocasionar depressão da imunidade celular (HOCHBERG, 1997, CAMERON, 1999). O exato mecanismo de ação dos hormônios sexuais no desencadeamento ou perpetuação da auto-imunidade permanece controverso. Vários estudos têm sugerido que o estrógeno reduz “in vivo” a apoptose em modelos animais de lúpus e eleva os níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (WALLACE, 1999).

Quanto aos fatores ambientais, o antecedente de exposição solar aparece em cerca de 36% dos pacientes com lúpus em atividade e o número de novos casos ou de exacerbação da doença, em países de clima frio, encontra-se elevado no verão e nos últimos meses da primavera (ROTHFIELD, 1993). O desencadeamento do lúpus pela luz ultravioleta poderia ser explicado pela indução de células supressoras ou pelo aumento da apoptose dos queratinócitos (WALLACE, 1999). Agentes infecciosos também participam no desencadeamento da doença, embora nenhum estudo tenha provado uma etiologia viral definida para a doença (CAMERON, 1999, UTHMAN, 1999).

Classificada como o protótipo da doença autoimune sistêmica, suas manifestações polimórficas e a inexistência de exame laboratorial sensível dificulta o seu diagnóstico (SATO, 1994). As manifestações clínicas da doença são clássicas e podem ser

encontradas em 36% a 90% dos pacientes. Embora sejam extremamente variáveis, pois dependem do órgão ou sistema acometido, as manifestações clínicas mais frequentes da doença em atividade são: emagrecimento, fadiga, febre, inflamações de pleura ou pericárdio, nefrite, anemia, leucopenia, linfopenia plaquetopenia, fotossensibilidade, erupções de pele, artralgias, serosite, vasculite e comprometimento do sistema nervoso central. No entanto, sinais e sintomas isolados não são suficientes para estabelecer o diagnóstico da doença, e não existe um teste sorológico único para o diagnóstico do LES (COSTALLAT, 1992, GLADMAN & UROWITZ, 1994, COSTALLAT, 1995, WALLACE & METZGER, 1996).

Os critérios para a classificação do LES, revisados em 1982 pelo Colégio Americano de Reumatologia são: eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlcera oral, artrite, serosite (pleurite ou pericardite), doença renal, envolvimento neuropsiquiátrico, doença hematológica, alteração imunológica e pesquisa para anticorpo anti-nuclear positiva no soro. A presença de quatro ou mais desses critérios permite estabelecer o diagnóstico do LES (TAN et al, 1982).

UROWITZ et al, 1976, identificaram um padrão bimodal de mortalidade no LES sugerindo que mortes precoces fossem decorrentes de doença ativa e/ou de infecção intercorrente, enquanto que mortes mais tardias, na ausência da doença ativa, eram devidas a doença cardiovascular aterosclerótica ou ao infarto agudo do miocárdio (IAM). Na literatura observa-se um reconhecimento crescente de que a aterosclerose prematura (incluindo maior risco de IAM) seja uma causa importante de morbidade e mortalidade no lúpus (RUBIN et al, 1985, GINZLER & BERG, 1987, GLADMAN & UROWITZ, 1987, PETRI et al, 1992^a). A dislipoproteinemia pode ser o principal fator envolvido no desenvolvimento do processo aterosclerótico no lúpus, sendo que hiperlipidemia parece ser um achado freqüente, uma vez que tem sido identificada em mais da metade dos pacientes (PETRI et al, 1992^b, LEONG et al, 1994). BORBA & BONFA, 1997, observaram que a doença ativa parece agravar a anormalidade do perfil lipídico e que provavelmente isso seja devido a um defeito no metabolismo das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-colesterol).

O envolvimento renal é uma causa importante de morbidade e mortalidade no LES. Alterações morfológicas renais são observadas em quase todos os pacientes sendo que 40-75% deles desenvolvem doença renal clínica, indicada por níveis aumentados de creatinina plasmática, proteinúria ou hematuria (CAVALLO et al, 1977, MAHAJAN et al, 1977, HALL et al, 1994). A biópsia renal também pode mostrar sinais histológicos de nefropatia precoce, mesmo na ausência de sinais clínicos (CAVALLO et al, 1977, MAHAJAN et al, 1977).

No entanto, a evolução das anormalidades da função renal no lúpus não está completamente elucidada. Muita atenção é dedicada aos indivíduos com nefrite lúpica em atividade sendo que, na maioria dos estudos, o principal foco das investigações é geralmente dirigido ao diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa condição enquanto que poucos trabalhos na literatura referem-se ao diagnóstico precoce e acompanhamento da lesão renal no lúpus (HOLLICRAFT et al, 1976, CAVALLO et al, 1977, MAHAJAN et al, 1977, FRIES et al, 1978, WOOLF et al, 1979, BENNET et al, 1982, LEEHEY et al, 1982, O'DELL et al, 1985).

A presença de lesão glomerular, pode levar a alterações morfológicas e funcionais irreversíveis que culminam em predispor o paciente a uma perda acelerada da função renal após episódios de nefrite clínica (COTTIERO et al, 1995).

Baseando-se nestes fatos, seria possível supor que pacientes lúpicos que eventualmente evoluam para insuficiência renal, apresentassem lesão glomerular não detectada pelos testes laboratoriais usuais para avaliação da função renal? A proteinúria, um clássico marcador de comprometimento glomerular, tem sido apontada como uma alteração que determina o ritmo da progressão da doença renal (PUTAALA et al, 2000). No entanto, a aplicação rotineira de testes mais sensíveis para a avaliação da função renal, seria de grande utilidade clínica na identificação deste grupo particular de pacientes.

Com este objetivo, SHEMESH et al, 1985, analisando pacientes lúpicos com proteinúria observaram que o clearance de substâncias marcadas com radioisótopos é um teste mais sensível para a detecção da taxa de filtração glomerular do que a medida dos níveis de creatinina plasmática ou do clearance de creatinina. Contudo, por razões práticas e econômicas, a aplicação deste procedimento na prática clínica é bastante limitada.

Por outro lado, trabalhos realizados em pacientes com nefropatia diabética e outros portadores de patologias com alto risco de evoluir para insuficiência renal, têm mostrado que é possível detectar-se elevação na taxa de excreção de albumina (*dosagem de microalbuminúria*), muito antes de se observar proteinúria pelos métodos usuais de precipitação ou colorimétricos (MOGENSEN et al, 1986).

A despeito das diferenças existentes entre o LES e o diabetes mellitus, quanto a variabilidade das manifestações clínicas e a resposta terapêutica da lesão renal, alguns autores têm questionado se a dosagem de microalbuminúria não forneceria informação prognóstica útil para os pacientes com lúpus e sem sinais evidentes de nefrite (GLADMAN & UROWITZ, 1994, COTTIERO et al, 1995, GUY, 1997). Dessa forma, é possível imaginar que o diagnóstico das anormalidades renais no lúpus eritematoso sistêmico pode ser melhorado se as lesões passarem a ser reconhecidas mais precocemente (quando ainda são potencialmente reversíveis) através de métodos não invasivos.

BATLLE-GUALDA et al, 1997, observaram excreção aumentada de albumina urinária em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sem doença renal clínica, embora este fato não tenha podido garantir qualquer ação terapêutica específica. Por outro lado, estes autores sugeriram que uma maior frequência na dosagem de microalbuminúria poderia mostrar uma elevação da sua excreção, muito antes de a proteinúria tornar-se óbvia.

A excreção urinária normal de albumina é de até 20 $\mu\text{g}/\text{min}$. Excreções urinárias de albumina entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ são definidas como microalbuminúria. Considera-se albuminúria a excreção dessa proteína acima de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (VIBERTI et al, 1982, VIBERTI & KEEN, 1984, MOGENSEN et al, 1986, VIBERTI & WISEMAN, 1986, RAMBAUSEK et al, 1992).

Estudo de COTTIERO et al, 1995, avaliando a taxa de filtração glomerular e a excreção de albumina em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, concluiu que a maioria dos pacientes com nefrite em remissão apresentavam anormalidades persistentes na função glomerular enquanto que cerca de 40% dos pacientes sem essa história, também possuíam defeitos sutis desta função, embora sem correlação com a taxa de excreção urinária de albumina. Por outro lado, GUY et al, 1997 demonstraram aumento na excreção

urinária de albumina em pacientes lúpicos sem evidência de doença renal, o que poderia estar refletindo uma nefropatia subclínica precoce.

Estudos iniciais sobre a relação entre aumento de excreção urinária de albumina e morbidade foram desenvolvidos em pacientes diabéticos insulino-dependentes. Tais estudos revelaram, que nestes pacientes, albuminúria encontra-se associada a um maior risco de danos renais e cardíacos e morte precoce. A mortalidade relativa em diferentes grupos etários de pacientes diabéticos com albuminúria é quarenta vezes maior do que em pacientes diabéticos sem albuminúria. Além disso, pacientes diabéticos com albuminúria persistente, nos quais outras doenças renais de origem não diabética, infecções urinárias e insuficiência cardíaca foram excluídas, mostraram aumento da pressão arterial e diminuição da taxa de filtração glomerular (FELDT-RASMUSSEN, 1989, ROWE et al, 1990, DECKERT et al, 1992).

O desenvolvimento da microalbuminúria e conseqüente proteinúria, leva em consideração: alteração na filtração glomerular de proteínas (NAKAMURA & MYERS, 1988, MYERS, 1990), aumento persistente da pressão intraglomerular (ANDERSON et al, 1986, ZATZ et al, 1986, ANDERSON et al, 1989) e aumento de certos fatores como permeabilidade das células endoteliais (DAMSGAARD et al, 1990, BROWN et al, 1992). A interação desses fatores leva a um aumento na passagem de albumina pelas paredes dos capilares glomerulares e ao aumento de sua concentração na urina (KILARU & BAKRIS, 1994). Normalmente, o processo de reabsorção tubular opera próximo à sua capacidade máxima de reabsorção e conseqüentemente, qualquer aumento no nível de proteínas filtradas, resulta em maior excreção de albumina (VIBERTI & WISERMAN, 1986).

A microalbuminúria, além do diabetes mellitus, tem sido associada com hipertensão arterial (BIGAZZI & BIANCHI, 1995) e algumas doenças como artrite reumatóide (PEDERSEN et al, 1995) e esclerose múltipla (DAWNAY et al, 1992) sendo que para o lúpus eritematoso sistêmico os dados ainda são limitados (VALENTE DE ALMEIDA et al, 1999).

Disfunção tubular renal também tem sido freqüentemente relatada em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Dentre os distúrbios da função tubular observados, encontram-se incapacidade de concentração normal da urina (YU et al, 1983), acidose

tubular renal distal (CARUANA et al, 1985, KOZENY et al, 1987), insuficiência na excreção renal de potássio (de FRONZO et al, 1977) e excesso de excreção de beta-2-microglobulina (YU et al, 1983, ter BORG et al, 1991).

A proteinúria tubular é causada pela diminuição na reabsorção tubular de proteínas de baixo peso molecular (inferior a 40 - 50.000 daltons) que são normalmente filtradas pelos glomérulos (BUTLER & FLYNN, 1958). Dessa forma, caracteriza-se pela excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, com excreção de albumina em concentrações normais (HARDWICKE, 1975). Sabe-se que aproximadamente um grama de albumina é reabsorvido por dia nos túbulos proximais (KUSANO et al, 1985) e o fato de sua excreção estar normal ou apenas discretamente aumentada nos casos de proteinúria tubular, sugere que o mecanismo de reabsorção tubular de albumina e das proteínas de baixo peso molecular sejam diferentes (BEETHAM & CATTELL, 1993).

Até o momento, foram identificadas cerca de cinquenta diferentes proteínas na urina em casos de proteinúria tubular (WALLER et al, 1989). Entre elas destacam-se entre outras, a beta₂-microglobulina, a proteína carreadora do retinol (RBP) e a alfa₁-microglobulina (A1M).

Na literatura, beta₂-microglobulina e RBP são amplamente aplicadas como marcadores de proteinúria tubular. De todas as proteínas tubulares, sem dúvida a beta₂-microglobulina é a mais estudada. Entretanto, existem alguns problemas para seu uso como marcador de lesão tubular: rápida deterioração em urina ácida e sua concentração sérica encontra-se aumentada em uma série de outras patologias, tais como doenças linfoproliferativas, auto-imunes, hepáticas, virais e alguns tumores.

Estudos realizados por SESSO et al, 1994 e GUY et al, 1997 sugeriram que a proteína carreadora do retinol (RBP, proteína de baixo peso molecular reabsorvida pelos túbulos) seria um marcador de atividade de nefrite lúpica o que poderia ser muito útil na prática clínica. Por outro lado, a RBP apresenta dificuldades metodológicas relacionadas a padronização para seu uso rotineiro, uma vez que encontra-se presente em concentrações muito baixas (inferior a 1 mg/l) na urina de indivíduos normais (KARLSSON et al, 1980, HOEKMAN et al, 1985, GUY & McMURRAY, 1993).

A alfa₁-microglobulina é uma glicoproteína com carga heterogênea (peso molecular igual a pouco mais de vinte mil daltons), produzida pelo fígado e que não se altera nos processos inflamatórios não sendo portanto, considerada como uma proteína de fase aguda. Circula no plasma sob três formas: livre, ligada à albumina e ligada à IgA. As formas complexadas da alfa₁-microglobulina não aparecem na urina de indivíduos normais e apenas raramente em urinas patológicas (SVENSSON & RAVNSKOV, 1976, TEJLER & GRUBB, 1976, EKSTROM & BERGGARD, 1977, SEON & PRESSMAN, 1978, BERNIER et al, 1980, DEMARS et al, 1989). A forma livre é amplamente filtrada pelos glomérulos e quase totalmente reabsorvida e catabolizada pelas células dos túbulos proximais. Seus níveis plasmáticos encontram-se marcadamente elevados naquelas situações em que ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular, parecendo ser um indicador mais sensível que a creatinina (MENDEZ et al, 1986).

A alta sensibilidade do aumento da excreção urinária de alfa₁-microglobulina livre como marcador de todos os tipos de alterações de túbulos proximais, aliada à alta estabilidade na urina, independência dos níveis séricos e elevada concentração em urinas normais, tornam a dosagem desta proteína o instrumento ideal para diagnóstico e monitoramento das disfunções tubulares proximais (GRUBB, 1992, WALLER et al, 1989).

BOTTINI et al, 1999, em estudo comparando a utilização da A1M com a RBP como marcador de disfunção tubular, observaram que, apesar de altamente específica e do seu alto valor preditivo positivo, a RBP apresenta baixos índices de sensibilidade, valor preditivo negativo e eficiência diagnóstica. Estes dados refletem um menor poder discriminatório da RBP, possivelmente devido à pequena concentração urinária desta proteína. Esta constatação levou-nos a optar pelo uso da A1M como marcador tubular.

O diagnóstico de uma patologia renal pode ser bastante simplificado pela correlação do quadro clínico com o padrão, composição e quantidade da proteinúria, sendo que a diferenciação entre proteinúria glomerular e tubular pode ser feita, através da determinação das diferentes proteínas presentes na urina, em cada uma destas situações (MORGAN, 1982). Tal fato reveste-se de grande importância, uma vez que pode-se evitar a realização de procedimentos mais invasivos, bem como definir mais rapidamente a conduta terapêutica, que difere na dependência da origem da proteína.

Tradicionalmente, tiras reagentes para urinálises e dosagens bioquímicas têm sido utilizadas para análise da proteinúria. Entretanto, tais métodos não possuem sensibilidade para detectar pequenas concentrações de proteínas na urina ou alterações qualitativas que permitiriam estabelecer um diagnóstico precoce e preciso da doença renal. Métodos laboratoriais que utilizam anticorpos monoclonais contra proteínas específicas podem oferecer sensibilidade e especificidade adequadas. Dentre estes métodos, destacam-se a imunodifusão radial, enzimaímmunoensaio (ELISA), radioímmunoensaio e nefelometria, sendo que apenas este último é automatizado, oferecendo ao lado de uma grande sensibilidade, rapidez e facilidade de execução.



2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar a excreção de proteínas urinárias específicas em pacientes com LES e sua possível correlação com aspectos hematológicos, bioquímicos e urinários.

De uma maneira específica, os objetivos foram:

- avaliar, durante o período de um ano e a intervalos regulares de 3 meses, o perfil da excreção urinária de proteínas (de origem glomerular e tubular), em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com e sem história de nefrite lúpica e sem evidência clínica e laboratorial de doença renal.
- avaliar, durante o período de um ano e a intervalos regulares de 3 meses, parâmetros hematológicos e o perfil bioquímico, incluindo função renal, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com e sem história de nefrite lúpica e sem evidência clínica e laboratorial de doença renal.



3. MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

No período de fevereiro 2000 a janeiro de 2001 foram selecionados 53 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), voluntários de ambos os sexos, sendo 50 mulheres e 3 homens, com idades variando de 10 a 58 anos (média de 32,3anos e mediana de 39anos). O tempo de seguimento desses indivíduos foi de 12 meses, com exames físicos e análises laboratoriais realizados a intervalos regulares de 03 meses. Ao final do estudo, 47 pacientes haviam completado 3 etapas do estudo e 44 completaram as 4 etapas propostas no início da pesquisa. Cumpre ressaltar que 6 pacientes saíram do estudo por razões de ordem estritamente pessoal, o mesmo acontecendo com outros 3 indivíduos que não completaram a última etapa da pesquisa.

O diagnóstico de LES foi previamente estabelecido pelo Ambulatório de Reumatologia, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (TAN et al, 1982) (ANEXO I).

Os indivíduos foram selecionados de acordo com os critérios definidos no protocolo de pesquisa (ANEXO II) elaborado em conjunto com os docentes da Disciplina de Reumatologia/FCM/ UNICAMP. Inicialmente, esses pacientes eram submetidos a avaliação clínica e a seguir encaminhados para entrevista e orientação sobre a participação no estudo.

Foram considerados critérios de exclusão para o início do estudo: febre, hipertensão arterial, uso de anti-inflamatórios não-hormonais nos últimos 3 meses que precederam o início do estudo, gestação, infecções, diabetes mellitus, além de história e/ou evidência clínica de doença renal proveniente de outras patologias.

O tempo médio do início das manifestações clínicas da doença era de 7 anos e 2 meses (variação de 12 a 21,6 meses). Noventa e três por cento dos pacientes (n=44) faziam uso de corticosteróides (prednisolona e prednisona), com dosagens variando de 5 a 30 mg/kg/dia. Azatioprina, difosfato de cloroquina, ranitidina, warfarina sódica, dapsona, carbonato de cálcio, vitamina D₃, cloridrato de diltiazem entre outros, também foram utilizados (ANEXO III).

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

GRUPO I : Trinta e cinco pacientes, com idades variando de 10 a 58 anos (33 mulheres e 2 homens), sem história de nefrite e sem evidência clínica e laboratorial de doença renal.

GRUPO II : Doze pacientes (11 mulheres e 1 homem), com idades variando de 19 a 43 anos, com história de nefrite, porém sem evidência de atividade renal (indicada por sedimento urinário, proteinúria de 24 horas, pesquisa de anticorpos anti-DNA nativo e creatinina sérica) há pelo menos três meses antes do estudo.

O protocolo de seguimento dos pacientes durante todo o estudo, consistiu de avaliações clínicas e laboratoriais abaixo descritas.

Avaliação Clínica

Realizada pelos docentes e residentes do Ambulatório de Reumatologia da Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Unicamp. Em cada paciente foram realizados exame físico, avaliação da atividade da doença, informação sobre a medicação em uso, medida da pressão arterial, anotação de peso e altura e avaliação dos critérios de exclusão do paciente do estudo (ANEXO IV).

Avaliação laboratorial

De cada paciente, em cada fase do estudo, foram coletados amostras de urina de 24 horas e isolada (segunda urina da manhã) e amostras de sangue (com e sem anticoagulante/EDTA) após jejum de 12h. O material coletado foi processado na Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp e submetido à seguinte rotina laboratorial:

Urina de 24 horas

Após homogeneização e medida do volume total enviado, retiraram-se duas alíquotas para:

- Dosagem da creatinina urinária e posterior cálculo do clearance de creatinina (reação de Jaffé modificada automatizada – Cobas Mira Plus® - Roche).
- Determinação da proteinúria (método enzimático-colorimétrico automatizado com vermelho de pirogallol - Cobas Mira Plus® - Roche).

Amostras isoladas de Urina

Em um prazo de até 2 horas após a coleta, realizou-se o exame físico-químico e triagem para presença de proteinúria. A seguir, 10 ml de urina foram centrifugados a 1500 rpm durante 10 minutos. O sobrenadante foi então separado para dosagens de proteína e creatinina (0,5 ml), sendo o restante congelado em freezer a - 20°C para posterior dosagem de proteínas específicas. Com o sedimento obtido procedeu-se a realização do sedimento urinário e pesquisa de dismorfismo eritrocitário.

O exame físico químico, incluindo a triagem para presença de proteínas, foi realizado através de tiras reagentes para urinálises (Combur 10® - Roche) com leitura automatizada (Supertron® - Roche). As determinações de proteinúria total (método enzimático-colorimétrico automatizado com vermelho de pirogallol) e de creatinina (Reação de Jaffé modificada automatizada) foram realizadas em analisador bioquímico automatizado (Cobas Mira Plus® - Roche). As dosagens de creatinina foram posteriormente utilizadas para o estabelecimento das relações proteínas específicas/creatinina.

A análise do sedimento urinário foi realizada sob microscopia de campo claro, colocando-se 50µl (cinquenta microlitros) do sedimento entre lâmina e lamínula, com os resultados obtidos expressos em número de células por campo (aumento de quatrocentas vezes). A pesquisa de dismorfismo eritrocitário foi realizada analisando-se a mesma preparação sob microscopia de contraste de fase.

Dentro de um período máximo de quinze dias, as amostras de urina mantidas a -20°C foram descongeladas e após atingirem a temperatura ambiente, foram homogeneizadas em vortex e novamente centrifugadas a 1500 rpm durante 10 minutos. A seguir procederam-se às dosagens de microalbuminúria (avaliação de proteinúria glomerular), alfa₁-microglobulina (avaliação da proteinúria tubular), através de técnicas de nefelometria com anticorpos monoclonais (Array System® - Beckman).

Uroculturas foram realizadas quando da necessidade de confirmação de sedimentoscopia alterada e de acordo com a indicação médica.

Amostras de Sangue

Soro

As amostras foram processadas no mesmo dia da coleta, sendo realizadas dosagens de:

- Colesterol total, HDL-colesterol (HDL - High Density Lipoprotein ou Lipoproteína de alta densidade), triglicérides e creatinina séricos (reações colorimétrico-enzimáticas automatizadas – Hitachi 917 - Roche).
- As frações LDL-colesterol (LDL= Low Density Lipoprotein ou Lipoproteína de baixa densidade) e VLDL-colesterol (Very Low Density Lipoprotein ou Lipoproteína de densidade muito baixa) foram calculadas a partir dos valores obtidos para colesterol total e triglicérides, obedecendo a fórmula preconizada por Friedwald et al, 1972 :

$$\text{VLDL} = \text{triglicérides} / 5$$

$$\text{Colesterol total} = \text{HDL} + \text{LDL} + \text{VLDL}$$

- Apolipoproteína A1, Apolipoproteína B e Lipoproteína (a) (nefelometria com anticorpos monoclonais - Array System® - Beckman).
- Pesquisa de Anticorpo anti-DNA nativo realizada através do método de imunofluorescência indireta, utilizando como substrato a *Crithidia luciliae*.

Sangue Total

- Hemograma – automatizado. A metodologia empregada, utiliza-se dos seguintes princípios:

Impedância, Radiofrequência, Citoquímica e Fotometria (SE 9500 Sysmex® – Roche).

Impedância, Laser e Citoquímica (Pentra 120 - ABX).

- VHS – automação (SEDI System® – Becton Dickinson) através do Método de Westergreen automatizado.

O processamento e conservação das amostras para cada uma das reações realizadas, seguiu as normas constantes dos Procedimentos Operacionais Padrão, da Divisão de Patologia Clínica /HC/UNICAMP.

O controle de qualidade para tiras reagentes, dosagens bioquímicas, avaliações hematológicas e pesquisa para anti-DNA nativo, foi realizado utilizando-se controles comerciais e amostras controle confeccionadas pelo próprio laboratório.

Análise estatística

Todos os dados foram expressos em Média \pm DP. A análise descritiva foi feita através de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Para comparar proporções entre grupos foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário. Na comparação de medidas contínuas entre 2 grupos independentes foi utilizado o teste Mann-Whitney. A análise de regressão linear foi utilizada para verificar a concordância entre 2 medidas contínuas.

Na avaliação da influência das variáveis nas medidas de proteína, dosadas em 4 coletas, foi utilizado o método das equações de Estimção Generalizadas (EEG), por ser este o mais adequado para tratar dados de medidas repetidas ao longo do tempo. O nível de significância adotado foi de 5%. (ANEXO V).

ASPECTO ÉTICO: O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (nº 33/2000) e desenvolvido no Hospital das Clínicas da UNICAMP, junto ao Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica e ao Ambulatório de Reumatologia da Disciplina de Reumatologia / Departamento de Clínica Médica/FCM/UNICAMP.

A participação nesta pesquisa ocorreu após os pacientes tomarem ciência de seus objetivos e assinarem o termo de consentimento pós-informação (ANEXO VI), segundo as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96) para pesquisa envolvendo seres humanos.



4. RESULTADOS

As características individuais de cada paciente (sexo, idade, presença ou ausência de nefrite), o relatório estatístico, os resultados relativos às análises no sangue e na urina obtidos nas quatro coletas realizadas e os valores de referência são mostrados nos Anexos IV, V, VII, VIII, e IX respectivamente.

- **Análises de sangue**

- Pesquisa de anticorpo anti-DNA nativo (AADNA)**

Durante o estudo, cinco pacientes (14,3%) do Grupo I (pacientes sem história de nefrite) apresentaram pesquisa positiva para anticorpo anti-DNA nativo, em uma ou mais etapas da coleta, enquanto somente um paciente do Grupo II (pacientes com história de nefrite) apresentou essa alteração. A análise estatística (Teste Exato de Fisher), mostrou não haver diferença significativa entre os grupos estudados ($p = 1,000$). A Tabela I mostra as frequências das alterações de anti-DNA nativo em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.

- Hemograma e Velocidade de Hemossedimentação (VHS)**

Em relação às análises hematológicas, os pacientes do Grupo I apresentaram uma frequência mais elevada de alterações para a contagem de leucócitos e hemácias; dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, contagem diferencial de leucócitos e velocidade de hemossedimentação. Já entre os pacientes do Grupo II observou-se uma maior frequência de plaquetopenia. A análise estatística revelou não haver diferença significativa quando comparamos as alterações observadas em ambos os grupos estudados ($p > 0,05$).

As Tabelas II e III mostram as frequências das alterações hematológicas observadas nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.

TABELA I - Frequências das alterações de Anti-DNA nativo em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.

GRUPO	1ª COLETA		2ª COLETA		3ª COLETA		4ª COLETA	
	I	II	I	II	I	II	I	II
AADNA (%)	14,3 (5/35)	8,3 (1/12)	14,3 (5/35)	0 (0/12)	14,7 (5/34)	0 (0/12)	9,1 (3/33)	0 (0/11)

*Grupo I - sem história de nefrite; Grupo II - com história de nefrite

TABELA II – Frequências das alterações de VHS em paciente lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.

GRUPO	1ª COLETA		2ª COLETA		3ª COLETA		4ª COLETA	
	I	II	I	II	I	II	I	II
VHS (%)	43,7 (14/32)	27,3 (3/11)	44,1 (15/34)	36,3 (4/11)	42,0 (13/31)	33,3 (4/12)	58,0 (18/31)	45,4 (5/11)

*Grupo I - sem história de nefrite; Grupo II - com história de nefrite

TABELA III – Frequências das alterações hematológicas em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, em um período de 12 meses.

GRUPO	1ª COLETA		2ª COLETA		3ª COLETA		4ª COLETA	
	I	II	I	II	I	II	I	II
	%	%	%	%	%	%	%	%
LEUCOCITOSE	5,7	8,3	5,7	0	0	0	0	0
LEUCOPENIA	11,4	8,3	11,4	8,3	14,3	8,3	18,2	18,2
REDUÇÃO DA HEMOGLOBINA	17,1	8,3	17,1	8,3	23,0	8,3	15,1	27,3
HEMATÓCRITO DIMINUÍDO	20,0	16,6	20,0	8,3	17,1	16,6	18,2	27,3
LINFOCITOSE	8,6	8,3	14,3	33,3	11,4	25,0	8,8	18,2
LINFOPENIA	5,7	8,3	8,6	0,0	8,6	8,3	6,0	0,00
PLAQUETOPENIA	8,6	16,6	8,6	16,6	8,6	16,6	3,0	18,2
N	35	12	35	12	35	12	33	11

*Grupo I - sem história de nefrite; Grupo II - com história de nefrite

Dosagens Bioquímicas

No que diz respeito às dosagens bioquímicas, todos os pacientes apresentaram níveis de glicose dentro dos valores de referência. Creatinina sérica dentro dos valores de referência foi observada em todos os pacientes exceto em 2 indivíduos, sendo que um deles apresentou elevação transitória em uma coleta e o outro apresentou esta elevação em duas coletas alternadas. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados (ANEXO V).

Alterações lipídicas, lipoproteicas e apolipoproteicas foram observadas em frequências variadas em pelo menos uma das etapas do estudo. A análise estatística não revelou diferenças significativas para os níveis de triglicérides ($p = 0,5579$), colesterol total ($p = 0,7034$), HDL-colesterol ($p = 0,2188$), VLDL-colesterol ($p = 0,2712$) e LDL-colesterol ($p = 0,6966$) entre os dois Grupos estudados (ANEXO V).

As frequências observadas de alterações lipídicas e lipoproteicas foram: triglicérides:13%; colesterol total 30%; HDL-colesterol 25,5%; VLDL-colesterol 19% e LDL-colesterol 30%. A Figura 1 mostra a frequência das alterações lipídicas e lipoproteicas observadas nos pacientes estudados. As Tabelas IV, V, VI, VII e VIII mostram as médias, os desvios-padrão e os valores mínimos e máximos obtidos respectivamente para colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, VLDL-colesterol e LDL-colesterol nos pacientes lúpicos avaliados por um período de 12 meses.

Diminuição dos níveis séricos de Apolipoproteína A1 (Apo-A1) foram observadas em 11% dos indivíduos do Grupo I e em 17% dos pacientes do Grupo II enquanto que elevações de Apolipoproteína B (Apo-B) e Lipoproteína (a) (Lpa) foram observadas em proporções semelhantes para ambos os grupos ou seja, Grupo I: APO-B = 43% e Lpa = 40%; Grupo II: Apo-B e Lpa = 42%. A comparação entre os grupos estudados (Teste Exato de Fisher) revelou não haver diferenças significativas nos níveis de Apo-A ($p = 1,000$), Apo-B ($p = 0,4069$) e Lpa ($p = 1,000$). A Figura 2 mostra as frequências destas alterações nos pacientes estudados.

As Tabelas IX, X e XI mostram as médias, os desvios-padrão e os valores mínimos e máximos obtidos respectivamente para Apolipoproteína A1 (APO-A1), Apolipoproteína B (APO-B) e Lipoproteína (a) (Lpa) nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, no período de 12 meses.

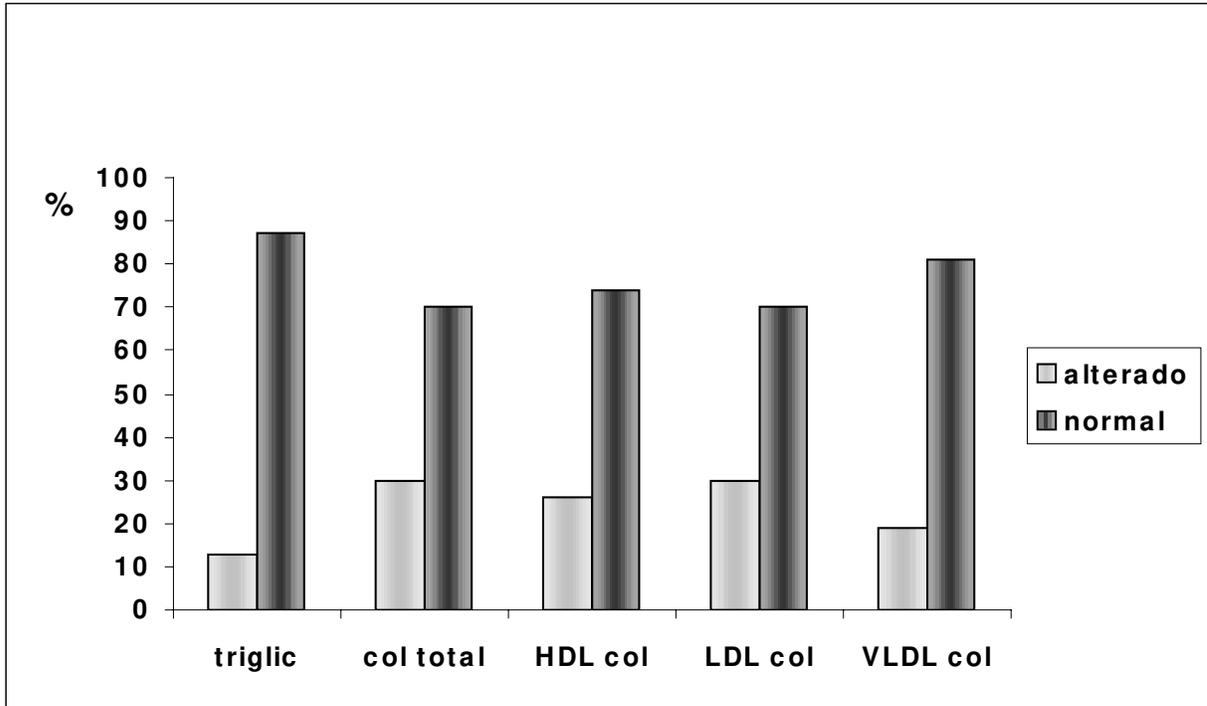


FIGURA 1 - Frequência de alterações lipídicas e lipoproteicas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

TABELA IV - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

COLESTEROL (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	172	174	167	183
DESVIO-PADRÃO	33	37	31	42
MÍNIMA	117	81	116	113
MÁXIMA	235	259	240	311
N	47	47	46	44

TABELA V - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para HDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

HDL-COLESTEROL (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	51	54	51	54
DESVIO-PADRÃO	17	15	13	16
MÍNIMA	26	29	26	25
MÁXIMA	95	91	82	90
N	46	46	45	44

TABELA VI - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para triglicérides em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	92	92	96	97
DESVIO-PADRÃO	45	44	42	40
MÍNIMA	37	35	45	42
MÁXIMA	241	272	287	205
N	46	46	45	44

TABELA VII - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para VLDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

VLDL-COLESTEROL (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	18	18	19	19
DESVIO-PADRÃO	8	9	9	8
MÍNIMA	7	7	9	8
MÁXIMA	48	54	57	41
N	45	46	45	44

TABELA VIII - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para LDL-colesterol em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

LDL-COLESTEROL (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	103	102	96	110
DESVIO-PADRÃO	25	30	27	36
MÍNIMA	60	27	47	56
MÁXIMA	177	163	170	201
N	44	46	43	44

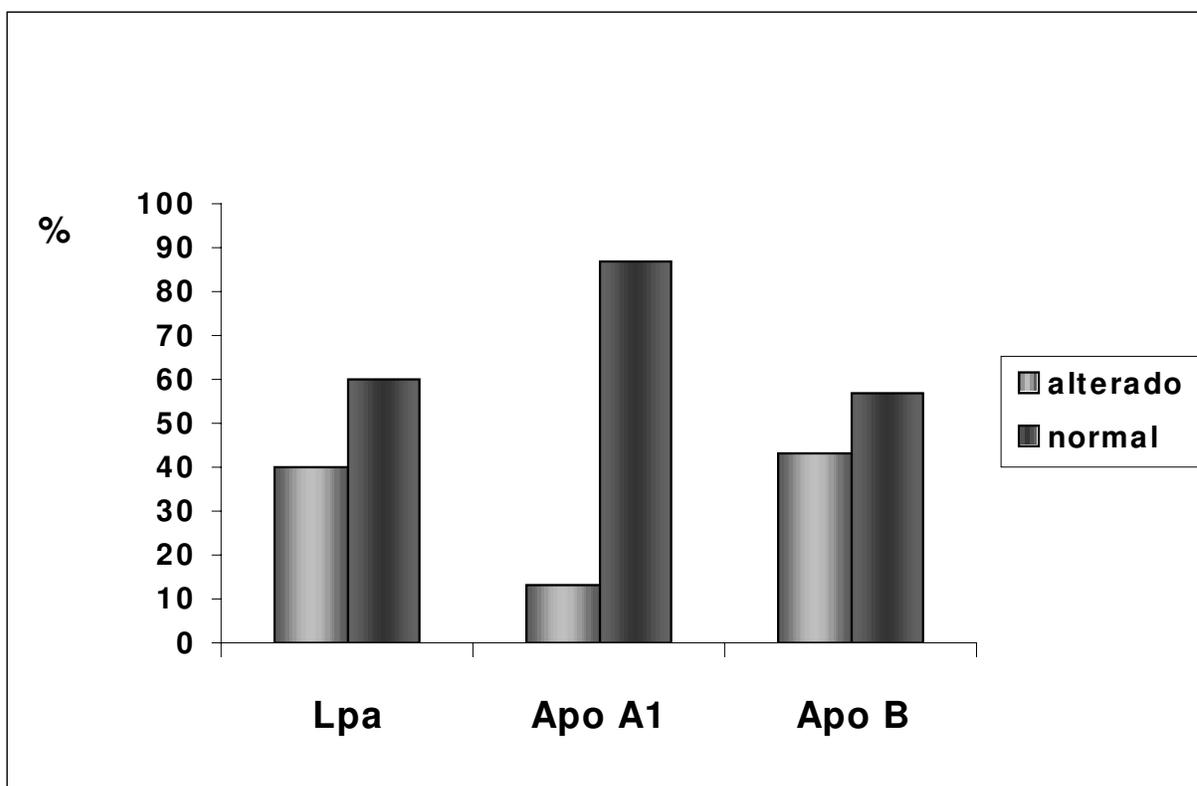


FIGURA 2 – Frequências das alterações lipoproteicas e apolipoproteicas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

TABELA IX - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Apolipoproteína A1 (APO-A1) em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

Apolipoproteína (mg/dl)	A1	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA		143	147	142	146
DESVIO-PADRÃO		30	30	25	32
MÍNIMA		72	84	103	82
MÁXIMA		202	217	191	265
N		46	46	47	44

TABELA X - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Apolipoproteína B (APO-B) em pacientes lúpicos, durante um período de 12 meses.

Apolipoproteína B (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	84	88	86	93
DESVIO-PADRÃO	23	27	23	28
MÍNIMA	42	35	49	50
MÁXIMA	148	187	165	181
N	46	46	47	44

TABELA XI - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para Lipoproteína (a) (Lpa) em pacientes lúpicos durante um período de 12 meses.

Lipoproteína (a) (Lpa) (mg/dl)	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	28	28	29	32
DESVIO-PADRÃO	27	23	26	28
MÍNIMA	2	2	2	2
MÁXIMA	119	99	116	115
N	46	44	46	43

▪ Análises de urina

Sedimento urinário

No momento da seleção, todos os indivíduos apresentavam exames de rotina de urina dentro dos valores de normalidade para análise físico-química, sedimento urinário e dismorfismo eritrocitário. Da mesma forma todos os indivíduos selecionados apresentavam, excreção urinária de proteína em volume de 24 horas (proteinúria de 24 h) inferior ou igual a 0,15g/24h, nos três meses que antecederam a seleção.

Durante o estudo, a análise do sedimento urinário revelou que 63,6% dos pacientes apresentavam algum tipo de alteração sendo leucocitúria (número de leucócitos superior a 5/campo) a mais freqüente durante as quatro coletas (12,1% a 20,6% no Grupo I e 33,3% a 36,3% no Grupo II, dependendo da coleta analisada). A freqüência de hematúria (número de hemácias superior a 5/campo) no Grupo I variou de 3,0% a 8,6% enquanto que no Grupo II essa alteração variou de 8,3% a 16,6%. Hematúria isolada, em pelo menos uma das coletas, foi observada em 6 indivíduos do Grupo I sendo 33% desses casos de origem glomerular (dismorfismo eritrocitário positivo). Neste grupo, um paciente apresentou inicialmente uma hematúria glomerular isolada e posteriormente um quadro de hematúria (não glomerular) associada a leucocitúria importante. Por outro lado entre os pacientes do

Grupo II foram observados 3 casos de hematúria isolada, sendo 2 deles de origem glomerular. A Figura 3 mostra as freqüências das alterações dos leucócitos no sedimento urinário nos pacientes estudados. A Tabela XII mostra as freqüências das alterações mais relevantes do sedimento urinário em pacientes lúpicos durante período de observação de 12 meses.

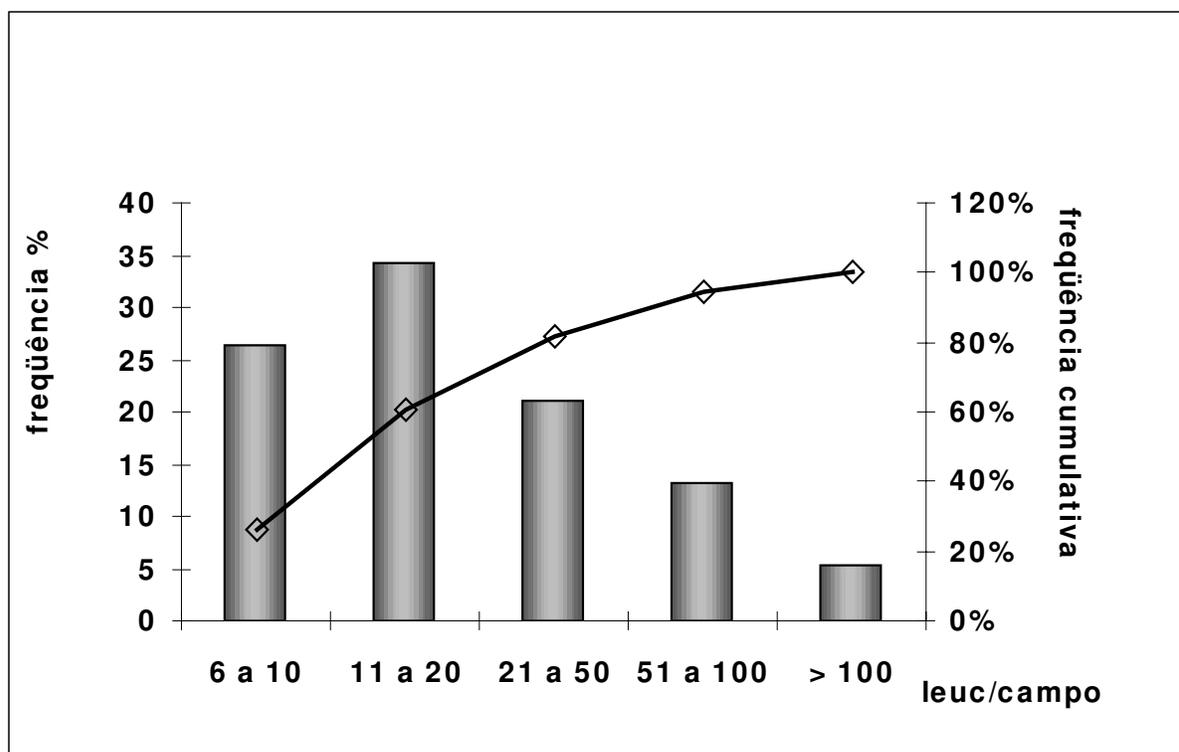


FIGURA 3 - Freqüências das alterações de leucócitos no sedimento urinário em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

TABELA XII - Frequências das alterações do sedimento urinário em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite em um período de 12 meses.

GRUPO	1ª COLETA		2ª COLETA		3ª COLETA		4ª COLETA	
	I	II	I	II	I	II	I	II
	%	%	%	%	%	%	%	%
LEUCOCITÚRIA	20,6	33,3	23,0	33,3	14,3	33,3	12,1	36,3
HEMATÚRIA	6,0	16,6	5,7	16,6	8,6	8,3	3,0	9,1
DISMORFISMO ERITROCITÁRIO	2,9	8,3	0,0	8,3	5,7	8,3	0	0
N	34	12	35	12	35	12	33	11

*Grupo I - sem história de nefrite; Grupo II - com história de nefrite

Dosagens de Proteínas

Nas análises das proteínas urinárias, os valores de referência para as relações Proteína total/Creatinina urinária (PROT/CREA), Microalbuminúria/Creatinina urinária (MALB/CREA), α 1- microglobulina urinária/Creatinina urinária (A1M/CREA) foram previamente estabelecidos no Laboratório de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica - Hospital das Clínicas - UNICAMP como sendo: PROT/CREA \leq 23 mg.mmol⁻¹, MALB/CREA \leq 2,6 mg.mmol⁻¹, A1M/CREA \leq 1,6 mg.mmol⁻¹.

Alteração da relação PROT/CREA foi observada em 17% dos pacientes do Grupo I e em 25% dos pacientes do Grupo II. A Tabela XIII mostra as médias, os desvios-padrão e os valores mínimos e máximos obtidos para a relação PROT/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, no período de 12 meses.

Quanto às dosagens urinárias de proteínas específicas, alterações da relação α 1-microglobulina/creatinina urinária (A1M/CREA) foram observadas em 17% dos indivíduos do Grupo I enquanto que no Grupo II, somente um paciente, na última fase da avaliação (quarta coleta), apresentou aumento na excreção dessa proteína.

No que diz respeito à relação microalbuminúria/creatinina urinária, a frequência de alterações entre os indivíduos dos Grupo I e II foi semelhante (23% e 25%, respectivamente). Dois pacientes do Grupo II mostraram aumento da relação MALB/CREA em todas as etapas do estudo e apenas um paciente do Grupo I mostrou essa alteração em três coletas.

A comparação das excreções de A1M/CREA e MALB/CREA entre os dois grupos estudados e entre as 4 coletas mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre eles (Teste Exato de Fisher, $p > 0,05$). As Tabelas XIV e XV mostram as médias, os desvios-padrão, os valores mínimos e máximos obtidos para as relações A1M/CREA e MALB/CREA respectivamente, nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, no período de 12 meses. A Figura 4 mostra as frequências das alterações para A1M/CREA e MALB/CREA nos pacientes estudados.

TABELA XIII - Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação PROT/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite, no período de 12 meses.

PROT/CREA mg.mmol ⁻¹	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	0,66	0,99	0,71	1,23
DESVIO-PADRÃO	0,85	2,47	0,82	3,37
MÍNIMA	0	0	0	0,08
MÁXIMA	3,91	17,06	5,24	21,87
N	45	47	47	44

TABELA XIV - Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação A1M/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite no período de 12 meses.

A1M/CREA	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
mg.mmol⁻¹				
MÉDIA	0,62	0,70	0,74	0,92
DESVIO-PADRÃO	0,52	0,68	0,58	1,00
MÍNIMA	0,12	0,17	0,22	0,26
MÁXIMA	2,83	4,66	3,18	6,33
N	47	47	47	44

TABELA XV - Valores médios, desvios-padrão, valores mínimos e máximos obtidos para relação MALB/CREA nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite no período de 12 meses.

MALB/CREA	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
mg.mmol⁻¹				
MÉDIA	1,11	3,84	1,27	5,33
DESVIO-PADRÃO	1,19	17,33	1,63	24,39
MÍNIMA	0,24	0,14	0,28	0,16
MÁXIMA	5,6	119,68	7,94	162,24
N	46	47	47	44

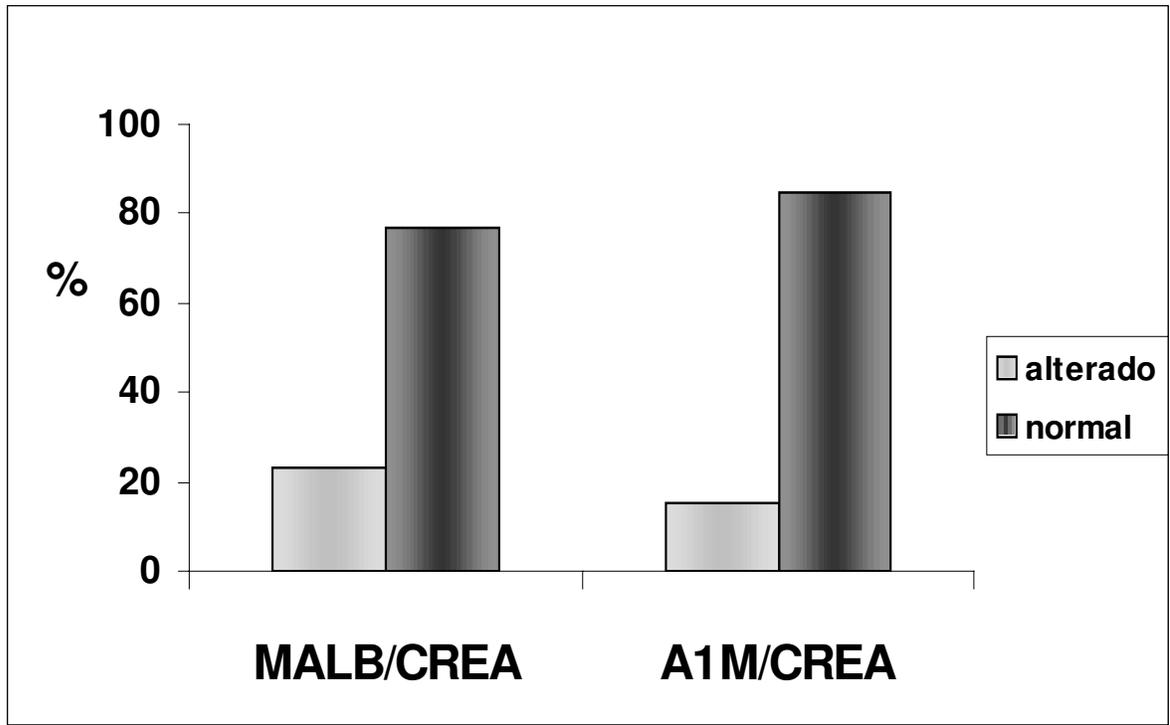


FIGURA 4 - Frequências das alterações de A1M/CREA e MALB/CREA em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Clearance de Creatinina

Clearance de creatinina reduzido foi observado em 31,4% dos pacientes do Grupo I e em 16,7% dos pacientes do Grupo II sendo que dois pacientes do Grupo I e um paciente do Grupo II apresentaram alterações em quatro e três coletas, respectivamente. A análise estatística (Teste Qui-quadrado), para esta variável mostrou não haver diferença significativa ($p = 0,93151$) entre os dois grupos estudados (ANEXO V).

A Tabela XVI mostra as médias, os desvios-padrão e os valores mínimos e máximos obtidos para clearance de creatinina (CLEACREA) nos pacientes lúpicos com e sem história de nefrite no período de 12 meses.

Através de teste estatístico específico (EEG - Equações de Estimação Generalizadas) observou-se que o clearance de creatinina não sofreu alteração ao longo do tempo. Verificou-se ainda que esta variável era independente da excreção urinária de albumina, embora existindo uma tendência de correlação entre elas ($p = 0,0774$).

Da mesma forma, apesar da variabilidade na excreção urinária de albumina ao longo dos 12 meses do estudo, não se observou correlação entre esta variável e quaisquer outros parâmetros estudados (colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol, triglicérides, apolipoproteína A1, apolipoproteína B, lipoproteína (a) (Lpa) e anticorpo anti-DNA nativo ($p > 0,05$).

TABELA XVI - Valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos obtidos para alterações de clearance de creatinina em pacientes lúpicos com e sem história de nefrite em um período de 12 meses.

CLEARANCE CREATININA	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
MÉDIA	106	99	97	93
DESVIO-PADRÃO	32	31	28	19
MÍNIMA	50	42	18	63
MÁXIMA	173	196	168	139
N	45	46	47	42



5. DISCUSSÃO

A distribuição da casuística quanto a sexo e idade foi semelhante à observada em outros estudos (DUBOIS & TUFANELLI, 1964, ROTHFIELD, 1989, COSTALLAT & COIMBRA, 1995) com predominância do sexo feminino (93,6%) e faixa etária mais jovem (idade média igual a 32,3 anos e mediana de 39 anos). Os pacientes de origem caucasóide foram em maior número, o que está de acordo com estudos anteriormente realizados em pacientes da região sudeste do Brasil (SATO et al, 1991, COSTALLAT & COIMBRA, 1995). Em relação ao tempo da doença, a maioria dos pacientes apresentava a doença há mais de um ano, demonstrando assim o caráter crônico da doença.

A pesquisa do anticorpo anti-DNA nativo é excepcionalmente útil, uma vez que altos títulos estabelecem diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, além de revelar doença ativa não necessariamente sintomática. A deposição de imunocomplexos contendo anticorpo anti-DNA nativo na membrana basal glomerular correlaciona-se fortemente com nefrite lúpica ativa (BARLAND & LIPSTEIN, 1996). Segundo UROWITZ & GLADMAN, 1998, a frequência de positividade para anti-DNA nativo no lúpus é de 34% no início da doença podendo chegar a 71% em qualquer época. AHMED et al, 2002 observaram 64% de positividade para anti DNA nativo no momento do diagnóstico de LES em indivíduos atendidos em quatro hospitais - escola do Paquistão. GOLDFARB et al, 1981, COSTALLAT & COIMBRA, 1995 e VALENTE DE ALMEIDA et al, 1999, encontraram respectivamente 35%, 36% e 29% de pacientes com pesquisa positiva para anticorpo anti-DNA nativo enquanto que TAKAYASU et al, 1992 e ROCHA et al, 2000, observaram essa positividade em 17% dos casos estudados e SANTIAGO et al, 1988 em 14% dos pacientes com LES (em épocas variadas da doença). Em nosso estudo, observamos a presença de anticorpo anti-DNA nativo em 15,6% dos pacientes sem história de nefrite enquanto que entre os pacientes do grupo com história de nefrite, somente um indivíduo apresentou essa característica na primeira fase do estudo. Nesse grupo, uma provável explicação reside no fato de os pacientes estarem em fase de remissão da doença e fazerem uso de corticoterapia. Em relação ao grupo sem história de nefrite, nenhum dos pacientes com pesquisa positiva para anticorpo anti-DNA desenvolveu nefrite lúpica durante o período de observação desse estudo.

As alterações hematológicas no LES são comuns e fazem parte dos critérios de classificação da doença propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (TAN et al, 1982). (ANEXO I).

Segundo ROTHFIELD, 1989, quase todos os pacientes lúpicos apresentarão, no curso da doença, uma ou mais manifestações hematológicas. Essas anormalidades são normalmente atribuídas à destruição periférica de seus elementos por auto-anticorpos circulantes, embora a medula óssea possa ser um órgão de choque na doença (LORAND METZE et al, 1994, COSTALLAT & COIMBRA, 1995). As manifestações mais freqüentemente descritas incluem plaquetopenia, neutropenia, linfopenia e anemia (BUDMAN & STEINBERG, 1977, STOREL et al, 2001).

Plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$), relacionada com anticorpos antiplaquetas ou antifosfolípides, ocorre em 30% a 50% dos pacientes com LES, podendo aparecer como um achado isolado ou associado à doença ativa severa (GLADMAN & UROWITZ, 1998, UTHMAN et al, 1999, MOREIRA & GAMA, 2001). No Brasil, essa condição tem sido relatada em freqüências que variam de 2,9% até 32,8% em diferentes regiões do país (FREITAS et al, 1977, GOLDFARB et al, 1981, PAIVA et al, 1985, BRENOL et al, 1996, SANTIAGO et al, 1988, TAKAYASU et al, 1992, SATO, 1994, COSTALLAT & COIMBRA, 1995, ZIMMERMANN et al, 1997, ROCHA et al, 2000). Em nosso estudo, a freqüência de plaquetopenia observada foi de 10,86% resultado esse bastante semelhante ao observado por COSTALLAT & COIMBRA, 1995 (11,39%) em análise retrospectiva de 272 casos atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de 1973-1992. Quando analisamos os grupos separadamente, verificamos que plaquetopenia foi mais freqüente entre os indivíduos com história de nefrite (17,4%) do que entre aqueles sem história de nefrite (freqüência de 3% a 8,6%).

Leucopenia (contagem de leucócitos inferior a $4.000/\text{mm}^3$) associada à granulocitopenia ou linfopenia, ocorre em mais de 50% dos pacientes, sendo freqüente durante a fase ativa da doença, embora possa aparecer devido a outras causas, como infecções e uso de imunossupressores (MOREIRA & GAMA, 2001). No Brasil, as freqüências de leucopenia em diferentes estudos variam de 9% a 47,2% (ROCHA et al,

2000). Em nosso meio, COSTALLAT & COIMBRA, 1995, observaram leucopenia em 20,22% dos pacientes enquanto que, no presente estudo, essa condição foi observada em 30,43% dos pacientes sem diferença significativa entre os grupos analisados.

Linfopenia (contagem de linfócitos inferior a $1.500/\text{mm}^3$) é uma das alterações hematológicas mais comuns no lúpus (QUISMÓRIO, 1997) e geralmente está relacionada com a fase ativa da doença. Por outro lado, pacientes que fazem uso de corticoterápicos também apresentam essa condição devido a redistribuição dos linfócitos para a região marginal dos vasos (MOREIRA & GAMA, 2001). Em nosso estudo, 13% dos pacientes apresentaram linfopenia sem diferença significativa entre os grupos estudados. Nossas observações estão de acordo com a maioria dos estudos brasileiros que mostram freqüências que variam entre 12% e 47% (ROCHA et al, 2000). Até o momento, somente o estudo de BRENOL et al, 1996, mostra uma freqüência de linfopenia bastante elevada (68%) em relação aos demais estudos brasileiros.

Leucocitose (contagem de leucócitos maior que $10.000/\text{mm}^3$) é um achado pouco freqüente no lúpus e pode ser decorrente de processo infeccioso ou do uso de doses elevadas de corticosteróides. Neste estudo, quatro pacientes (8,7%) apresentaram essa alteração na primeira coleta sendo que somente em um deles leucocitose foi observada em duas coletas sucessivas. Nesse último caso, na segunda coleta o paciente apresentava leucocitúria no exame do sedimento urinário enquanto que para os demais pacientes, não foram observadas alterações laboratoriais sugestivas de processo infeccioso.

Dentre as manifestações hematológicas no lúpus, anemia (dosagem de hemoglobina inferior a 14mg/dl - homens e 12mg/dl - mulheres) é a mais freqüente, com prevalência na literatura de 57% a 78% dos casos, sendo geralmente moderada e em poucos casos, severa. Tendo em vista o comprometimento sistêmico da doença, as causas dessa manifestação são diversas (HARVEY et al, 1954, DUBOIS & TUFFANELLI, 1964). O diagnóstico etiológico da anemia requer a identificação do mecanismo causador das alterações de modo que os diferentes tipos de anemia no lúpus possam ser classificadas como anemia de doença crônica, anemia hemolítica auto-imune ou anemia por perda sangüínea decorrente de hemorragia provocada por medicamentos antiinflamatórios,

inflamação intestinal, insuficiência renal, hipermenorréia, etc (MOREIRA & GAMA, 2001, STOREL et al, 2001).

Anemia decorrente de doença crônica é considerada a mais comum (60% a 80% dos casos), enquanto que a anemia hemolítica auto-imune ocorre em menos de 10% dos pacientes, embora com reação de Coombs positiva em 20% a 60% dos casos (MOREIRA & GAMA, 2001).

STOREL et al, 2001 observaram presença de anemia em 7,72% dos pacientes lúpicos atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Segundo os autores, essa freqüência foi menor do que a esperada, possivelmente devido ao fato de se tratar de pacientes crônicos, em uso de terapêutica adequada. Em nosso estudo anemia foi observada 28,3% dos pacientes, não havendo diferença entre os dois grupos estudados. Além disso, não verificamos nesses pacientes uma relação entre atividade da doença (anticorpo anti-DNA nativo) e níveis de hemoglobina diminuídos.

Os processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos são as condições mais conhecidas como causadoras de alterações na velocidade de hemossedimentação (VHS). Este teste, que avalia a sedimentação das hemácias em uma coluna num determinado intervalo de tempo, é uma medida indireta da elevação de proteínas de fase aguda, tais como fibrinogênio, proteína C reativa e outros componentes séricos de fase aguda. Entretanto, fatores plasmáticos, como a concentração de albumina, lecitina, colesterol e fatores hematológicos, como mudança no tamanho e formato das hemácias, influenciam o resultado deste teste. O valor de referência do VHS também varia com sexo, idade e provavelmente com a massa corporal. Além disso, 5% da população sadia tem elevação importante do VHS, sem nenhuma doença de base. (LANZARA et al, 2001, MOREIRA & GAMA, 2001). No LES, a velocidade de hemossedimentação costuma estar freqüentemente elevada em especial nas fases de agudização, sendo inespecífica mas útil para acompanhar a atividade da doença (MOREIRA & GAMA, 2001). KARADSHEH et al, 2000 encontraram 88% de elevação de VHS em 76 pacientes atendidos em um centro médico terciário da Jordânia, no período de 1991 a 1997. Em nosso estudo, 63% dos pacientes (sendo 42,6% do Grupo I e 36,3% do Grupo II) mostraram elevação de VHS sendo que dentre esses, 28% apresentaram essa condição durante todo o estudo.

Os perfis lipídicos no lúpus estão freqüentemente alterados quando comparados com a população normal. Isto se deve a exacerbações da doença e do envolvimento renal, onde existe uma tendência em seguir padrões de reação de fase aguda, ou seja, elevação de triglicerídeos e queda nos níveis de colesterol devido a ativação de citocinas e a produção hormonal conseqüente ao stress (LEONG et al, 1994). No entanto, esses perfis subestimam os efeitos da doença sobre os lípidos uma vez que muito dos agentes usados no seu tratamento exercem efeitos independentes sobre eles (WIERZBICKI, 2000). Sabe-se que o aumento dos níveis séricos de colesterol e LDL-colesterol são fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), enquanto que a elevação dos níveis de HDL-colesterol está inversamente relacionada ao risco cardiovascular em ambos os sexos (CASTELLI et al, 1986). Muitos dos fatores de risco para o desenvolvimento da DAC entre os pacientes com lúpus são semelhantes àqueles da população geral ou seja: hipertensão, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Embora pareça não haver uma correlação direta entre glomerulonefrite e DAC, a nefrose está associada com hipercolesterolemia nesses pacientes (KARRAR et al, 2001).

As hiperlipidemias parecem ser particularmente significantes no LES devido a alta prevalência de insuficiência renal crônica, hipertensão e uso de glicocorticóides. De fato, alguns autores acreditam que a alta taxa de aterosclerose coronariana no LES seja um resultado direto do uso de glicocorticóides (STURFELT et al, 1992). BULKLEY & ROBERTS, 1975, observaram que antes do uso de glicocorticóides, não havia uma associação clara entre LES e aterosclerose. Análises retrospectivas concluíram que pacientes com LES tratados com doses superiores a 10 mg diárias de prednisona ou equivalente, apresentaram níveis séricos mais elevados de triglicerídeos, colesterol e LDL-colesterol quando comparados com controles sadios (ETTINGER & GOLDBERG, 1987, MAC GREGOR, et al, 1992).

Estudo realizado por BORBA & BONFA, 1997, em mulheres lúpicas com idades inferiores a 50 anos, com e sem doença ativa, mostrou que alterações no perfil lipídico desses indivíduos podem estar associados à própria doença independentemente da atividade desta ou do uso de drogas. Dessa forma, esses autores conseguiram estabelecer um padrão lipídico para o LES caracterizado por níveis significativamente elevados de

VLDL-colesterol e de triglicérides e de níveis diminuídos de HDL-colesterol e LDL-colesterol. As alterações mais freqüentemente observadas por estes autores em pacientes com doença ativa foram: colesterol total 16%, LDL-colesterol 12%, HDL-colesterol 79% e triglicérides 31%. Entre os pacientes com doença inativa, tais freqüências foram: colesterol total 18%; LDL-colesterol 24%; HDL-colesterol 29% e triglicérides 0%.

Em nosso estudo, não observamos diferenças significativas entre os perfis lipídicos dos grupos estudados embora, colesterol elevado (maior que 200mg/dl) tenha sido mais prevalente entre os pacientes do grupo com história de nefrite (25%). Por outro lado, as freqüências de alterações lipídicas observadas foram diferentes das encontradas por BORBA & BONFÁ, 1997, ou seja, entre os 6 pacientes com anti-DNA nativo positivo, somente um deles apresentou na primeira coleta nível diminuído de HDL-colesterol e entre os pacientes com doença inativa, as freqüências observadas para alteração lipídica foram: colesterol total e LDL-colesterol 30%; HDL-colesterol 25,5% e triglicérides 13%. Em relação ao VLDL-colesterol, 19% dos pacientes com doença inativa apresentaram valores séricos superiores a 30 mg/dl. Segundo BORBA & BONFA, 1997, uma alteração no metabolismo do VLDL-colesterol poderia ser o principal mecanismo para explicar as anormalidades lipoprotéicas no LES inativo ou ativo não tratado. Vale ressaltar que no presente estudo, todos os pacientes analisados faziam uso de corticosteróides, com dosagens que variavam de 5 a 30mg/kg/dia e além disso, o grupo era composto de homens (n=3) e mulheres com idades entre 10 a 58 anos.

Da mesma forma, ao analisarmos em conjunto valores alterados para colesterol e/ou HDL-colesterol e/ou triglicérides, observamos uma freqüência de 44% de pacientes com pelo menos uma dessas alterações o que é inferior aos dados obtidos nos estudos de LEONG et al, 1994 (73%) e BRUCE et al, 1999 (75%).

O papel da lipoproteína (a) (Lpa) como um fator de risco para aterosclerose no lúpus ainda é desconhecido porém, essa partícula, cuja função fisiológica é desconhecida, exerce um papel significativo na aterogênese vascular (WIERZBICKI, 2000). Estruturalmente a Lpa consiste de uma LDL acoplada à apolipoproteína B por pontes de dissulfeto e ligada covalentemente a uma glicoproteína adicional, denominada apolipoproteína (a), que é uma molécula cuja estrutura assemelha-se ao plasminogênio e

com isso, compete pelo mesmo receptor inibindo sua ação (WALDIUS et al, 2001). A elevação sérica de Lpa (superior a 30mg/dl) aumenta o risco aterosclerótico, contribuindo para a formação de células espumosas e desenvolvimento de ateroma. Em nosso estudo, 41% dos pacientes apresentavam níveis séricos elevados de Lpa contrastando com o estudo de GEORGE et al, 1999, que observaram essa alteração em 21,2% de pacientes lúpicos com idades entre 26 e 57 anos.

As apolipoproteínas têm por função manter a estabilidade da lipoproteína, atuar no metabolismo intravascular e promover a captação celular das lipoproteínas. Apolipoproteína A-1 (Apo A-1) é o principal componente protéico da partícula HDL. Participa da remoção do excesso de colesterol dos tecidos, sendo a principal lipoproteína do interstício. É também responsável pela ativação da colesterol-acil-transferase (LCAT) que esterifica o colesterol plasmático. Da mesma forma que o HDL é um fator de proteção contra doenças coronarianas e acidente vascular cerebral, estando sua concentração baixa em pacientes com DAC (BACHORIK et al, 1997, MOSS et al, 1999, FROST et al, 2001).

Apolipoproteína B (Apo B) é um grande polipeptídeo, sendo o principal constituinte das partículas VLDL, IDL, LDL e da Lipoproteína (a). A maioria da Apo-B circulante se encontra na LDL, sendo um fator de risco para doença coronariana. Participa da liberação do colesterol para os tecidos e interage diretamente com o receptor de LDL. A quantificação dessa proteína fornece a medida precisa do risco coronariano a pacientes com triglicérides elevados (SHARRETT et al, 2001).

Estudos sugerem que as determinações de Apo A-1 e Apo - B têm maior poder discriminatório por apresentarem menores variações analíticas que HDL-colesterol e LDL-colesterol, respectivamente, na definição do risco cardiovascular (BACHORIK et al, 1997, SNIDERMAN, 1997, MOSS et al, 1999, GRAZIANI et al, 2000, SACKS et al, 2000, FROST et al, 2001, SHARRETT et al, 2001). O estudo AMORIS (WALDIUS et al, 2001), onde 175.553 suecos foram recrutados, identificou as determinações de Apo-B elevada e Apo-A1 diminuída como preditores independentes de risco de DAC, mesmo em pacientes com LDL baixo.

Em nosso estudo, verificamos que 11% dos indivíduos do grupo sem história de nefrite e 17% dos pacientes do grupo com história de nefrite apresentaram diminuição dos níveis séricos de apolipoproteína A1 enquanto que elevações de apolipoproteína B foram observadas em proporções semelhantes para ambos os grupos ou seja, 43% para o grupo sem história de nefrite e 42% para o grupo com história de nefrite.

Esses dados reforçam observações anteriores de que pacientes com LES apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de DAC. Dessa forma, o monitoramento cuidadoso do perfil de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas nesses pacientes é de fundamental importância, uma vez que medidas preventivas e/ou terapêuticas possibilitam a redução do risco de lesões ateroscleróticas e eventos coronarianos.

O envolvimento renal é uma causa importante de morbidade e mortalidade no LES. Alterações morfológicas renais são observadas em quase todos os pacientes sendo que 40-75% deles desenvolvem doença renal clínica, indicada por níveis aumentados de creatinina plasmática, proteinúria ou hematúria (CAVALLO et al, 1977, MAHAJAN et al, 1977, HALL et al, 1994).

Hematúria microscópica e leucocitúria estéril são anormalidades urinárias observadas com freqüência na prática clínica. O aparecimento de hematúria ou de leucocitúria estéril na presença de proteinúria é sugestivo de doença glomerular (FAIRLEY & BIRCH, 1993). Em geral, na ausência de proteinúria, suspeita-se de doenças não-glomerulares sendo então os pacientes submetidos a extensas investigações urológicas. No entanto, no caso de pacientes com LES, esta abordagem diagnóstica parece não ser a mais apropriada uma vez que esses pacientes freqüentemente apresentam evidências histológicas de patologia renal (WALLACE et al, 1997). Esses indivíduos podem apresentar alterações histológicas significativas nas biópsias renais mesmo na ausência de manifestações clínicas de doença renal, situação essa conhecida por nefrite silenciosa (GONZALEZ-CRESPO & LOPEZ-FERNANDEZ, 1996). Tem sido demonstrado que sedimento urinário alterado (hematúria, leucocitúria sem bacteriúria e cilindrúria) é preditivo de doença renal significativa quando associado com proteinúria e creatinina sérica elevada (HERBERT

et al, 1995) e que a presença de hematúria é um preditor independente de mortalidade no LES (ABU-SHAKRA et al, 1995).

Hematúria é a única manifestação renal incorporada aos Critérios de Atividade do Lúpus uma vez que foi observada entre as sete características clínicas e laboratoriais fortemente associadas com atividade do LES (UROWITZ, et al, 1984). Com o objetivo de determinar se a presença de hematúria isolada ou de leucocitúria estéril estavam associadas com doença renal e não-renal, RAHMAN et al, 2001, observaram, em um estudo corte, envolvendo 946 indivíduos com LES, que 34% desses pacientes apresentavam pelo menos um episódio de hematúria isolada e 23% tinham pelo menos um episódio de leucocitúria estéril. Esta frequência é significativamente mais elevada do que o observado numa população normal onde somente cerca de 3% dos indivíduos apresentam hematúria ou leucocitúria estéril (SAYER et al, 1990, WALLACE et al, 1997). Para esses autores, o aparecimento de hematúria isolada ou leucocitúria estéril isolada está associado à doença ativa renal e não-renal. Os resultados desse estudo sugerem que essas manifestações sejam decorrentes de lúpus ativo e que devam ser incluídas como características independentes da atividade da doença no índice SLEDAI.

No presente estudo, hematúria e leucocitúria (número de hemácias e número de leucócitos superior a 5/campo, respectivamente) foram observadas em 63,6% dos pacientes sendo que as frequências para leucocitúria variaram de 12,1% a 20,6% no Grupo I e de 33,3% a 36,3% no Grupo II.

Em relação à leucocitúria observamos que 60% dos sedimentos urinários alterados apresentavam de 6 a 20 células/campo sendo que nenhum dos pacientes apresentava sintomatologia para infecção urinária. Essas alterações podem ser consideradas como contaminação de coleta uma vez que em exames posteriores essas alterações não foram encontradas. Entre os pacientes que apresentavam número de leucócitos superior a 100 células/campo (5%) as uroculturas mostraram-se positivas sendo os pacientes tratados de acordo com o microorganismo isolado. Por outro lado, entre os pacientes que apresentaram leucocitúria entre 21 a 100 células/campo (65%) observamos uma variedade de causas tais como leucorréia, infecção urinária e contaminação de coleta. Nesse grupo, os pacientes com sintomatologia para infecção urinária apresentaram uroculturas positivas

enquanto que para aqueles sem sintomatologia clara para infecção urinária, o exame do sedimento urinário foi repetido. No caso das leucorréias, as pacientes foram encaminhadas para avaliação ginecológica. Ressaltamos que as solicitações de uroculturas e de novos exames do sedimento urinário bem como, o encaminhamento de pacientes para avaliação ginecológica constituíram prática normal do Ambulatório de Reumatologia sem que houvesse qualquer interferência de nossa parte.

Hematúria isolada, em pelo menos uma das coletas, foi observada em 6 indivíduos do Grupo I (17%) sendo 33% desses casos de origem glomerular (dismorfismo eritrocitário positivo). Neste grupo, um paciente apresentou inicialmente uma hematúria glomerular isolada e posteriormente um quadro de hematúria (não glomerular) associada a leucocitúria importante. Por outro lado entre os pacientes do Grupo II foram observados 3 casos de hematúria isolada, sendo 2 deles (67%) de origem glomerular.

Em nosso meio, há poucas referências sobre a frequência de alterações no sedimento urinário e quando presentes, geralmente restringem-se ao encontro de hemácias e cilindros. No estudo de COSTALLAT & COIMBRA, 1995, a análise dos sedimentos urinários revelou hematúria e cilindrúria, respectivamente em 36% e 28% dos pacientes com lúpus estudados.

Também vale ressaltar que a classificação da origem da hematúria (como glomerular ou não-glomerular) através da pesquisa de hemácias dismórficas, não é observada na maioria dos estudos. RAHMAN et al, 2001, comentam em seu artigo que a identificação de hemácias dismórficas, particularmente os acantócitos, mostra alta especificidade para hematúria de etiologia renal embora, esses autores também não tenham utilizado essa metodologia. Conforme demonstrado em estudo anterior (BOTTINI & GARLIPP, 1990), a pesquisa do dismorfismo eritrocitário, em amostras de urina com hematúria, é de fundamental importância no diagnóstico de glomerulopatias, uma vez que tal procedimento evita que os pacientes sejam submetidos a investigação prolongada, invasiva e de alto custo.

Sabe-se que a correlação entre a presença de anticorpos anti-DNA, atividade clínica, grau histológico da lesão renal e tratamento tem sido relatada na literatura (CAMERON, 1976, FOURNICE, 1988). No estudo de RAHMAN et al, 2001, testes sorológicos para anti-DNA estavam presentes em 60% dos pacientes com alterações urinárias. Em nosso estudo, pacientes sem história de nefrite (Grupo I), que em algum momento apresentaram pesquisa positiva para anticorpo anti-DNA, apresentaram leucocitúria (14,7%) e hematúria (3%) enquanto que entre os pacientes com história de nefrite, 8,3% deles apresentaram pesquisa positiva para anti-DNA associada com leucocitúria e hematúria.

Microalbuminúria é um sinal precoce de lesão vascular, tendo sido reconhecida como um importante fator de risco para doença cardiovascular, em pacientes com diabetes mellitus e na população geral (YUDKIN et al, 1988, MESSENT et al, 1992). Estudos transversais realizados em pacientes com lúpus e sem doença renal clínica, têm mostrado uma excreção urinária de albumina freqüentemente aumentada (TERAI et al, 1987, COTTIERO et al, 1995). VALENTE DE ALMEIDA et al, 1999, não observaram correlação entre microalbuminúria e lesão renal ou com o desenvolvimento subsequente de nefrite clínica.

BATLLE-GUALDA et al, 1997 observaram elevação na excreção urinária de albumina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sem doença renal clínica, embora este fato não tenha podido garantir qualquer ação terapêutica específica. Entretanto, os autores sugerem que uma maior freqüência na dosagem da microalbuminúria poderia mostrar uma elevação da sua excreção, muito antes de a proteinúria tornar-se evidente.

O estudo de TAM et al, 2001, avaliou a possível associação entre microalbuminúria e anormalidades metabólicas ou com parâmetros de stress oxidativo que pudessem ser preditivos para o desenvolvimento de doença vascular em pacientes com LES. Os resultados obtidos por esses autores mostraram que não havia diferenças significativas entre microalbuminúria e quaisquer parâmetros lipídicos ou com stress oxidativo.

Em nosso estudo, a excreção urinária de albumina (microalbuminúria) não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos estudados sendo que entre os pacientes do grupo com história de nefrite, dois deles (16,7%) mostraram aumento dessa excreção em todas as etapas da coleta e um paciente do grupo sem história de nefrite apresentou essa alteração em três coletas consecutivas. Por outro lado, um único paciente do Grupo I, apresentou microalbuminúria nas duas primeiras coletas; na terceira coleta esse parâmetro normalizou-se e no período subsequente (entre a terceira e a quarta coletas) desenvolveu um quadro nefrite clínica.

Da mesma forma que TAM et al, 2001, nosso estudo não mostrou correlação entre excreção urinária de albumina aumentada e os parâmetros lipídicos avaliados. No entanto, em relação ao clearance de creatinina observamos uma tendência de correlação entre este parâmetro e a excreção de microalbuminúria ($p=0,0774$).

A ocorrência de lesão tubular renal na ausência de alterações glomerulares significativas, parece ser rara em indivíduos com lúpus (YU et al, 1983, GUR et al, 1987). No estudo realizado por GUY et al, 1997, aproximadamente um quarto dos pacientes demonstraram alterações na relação RBP/CREA (proteína carreadora do retinol/creatinina) sem apresentar elevação da relação ALB/CREA (albumina/creatinina). Segundo esses autores, é possível que estes aumentos representem alterações precoces na função tubular, muito antes do desenvolvimento da nefropatia e, para confirmar esta hipótese, seriam necessárias medidas seriadas destas relações.

Apesar das observações da literatura (SESSO et al, 1994, GUY et al, 1997) nosso estudo mostrou que 17% dos pacientes do grupo sem história de nefrite apresentaram alteração na excreção de alfa-1-microglobulina embora esse achado não tenha mostrado diferenças significativas na excreção dessa proteína entre os grupos estudados. Nossos resultados não mostraram uma associação entre a excreção de proteínas marcadoras de lesão glomerular ou tubular e índice de atividade da doença e de outras anormalidades hematológicas, lipídicas e urinárias entre os pacientes estudados.

No presente estudo, as proteínas de origem glomerular e tubular foram analisadas em amostras isoladas de urina, uma vez que a coleta de amostras de urina de 24 horas acarreta uma série de inconvenientes e dificuldades para o paciente.

De acordo com HOWEY, 1987 um único resultado negativo não exclui doença uma vez que a variação biológica em indivíduos com excreções anormais de albumina é muito grande. Na verdade, a alta variabilidade dia a dia na excreção urinária destas proteínas requer uma cuidadosa interpretação dos resultados (VERMES & SPOOREN, 1992).



6. CONCLUSÕES

1. As alterações na excreção urinária de albumina e de alfa-1-microglobulina são freqüentes no LES, embora possam ser decorrentes da própria variabilidade biológica da excreção dessas proteínas.
2. Não observamos diferença significativa na excreção urinária de albumina e de alfa-1-microglobulina entre os grupos analisados bem como, uma associação entre essas proteínas e o índice de atividade da doença (anti-DNA nativo), anormalidades hematológicas, lipídicas e urinárias entre os pacientes estudados.
3. Os parâmetros hematológicos e o perfil bioquímico, incluindo função renal, apresentaram alterações semelhantes às observadas na literatura sem diferença significativa entre os grupos estudados.
4. Em relação ao clearance de creatinina observamos uma tendência de correlação entre este parâmetro e a excreção urinária de albumina.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARCÓN, G.S.; FRIEDMAN, A.W.; STRAATON, K.V, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. Lupus Minority populations: Nature vs Nurture. **Lupus 8**: 197-209, 1999.

ALARCÓN, G.S. & LOWE, J.K. Of ethnicity, race and lupus. **Lupus 10**: 594-596, 2001.

ANDERSON, S.; RENNKE, H.; BRENNER, B. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. **J. Clin. Invest**, **77**: 1993-2000, 1986.

ANDERSON, S.; RENNKE, H.G.; GARCIA, D.L.; BRENNER, B.M. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. **Kidney int**, **36**: 526-36, 1989.

ABU-SHAKRA, M.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D.; GOUGH, J. Mortality studies in SLE. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality **J Rheumatol**, **22**: 1265-1270, 1995.

AHMED, T.A.; IKRAM, N.; HUSSAIN, T.; FAROOQUI, A.; HALEEM, A.; BASHIR, M.; MOIN, S.; KARAMAT, K. A. Clinical and laboratory features of systemic lupus erythematosus (SLE) in Pakistani patients. **J Pak Med assoc**, **52 (1)**: 12-15, 2002.

BACHORIK, P.S.; LOVELOY, K.L.; CARROLL, M.D, et al. Apolipoprotein B and A1 distribution in the United States, 1998-1991: results of the National Health and Nutrition Examination survey III (NHANES III). **Clin Chem**, **43**: 2364-2378, 1997.

BARLAND, P & LIPSTEIN, E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. **Am J Med**, **100 (2A suppl)**: 16-23, 1996.

BATLLE-GUALDA, E.; MARTINEZ, A. C.; GUERRA, R.A.; PASCUAL, E. Urinary albumin excretion in patients with systemic lupus erythematosus without renal disease. **Annals of the Rheumatic Diseases**, **56**: 386-389, 1997.

BENNET, W.M.; BARDANA, K.J.; NORMAN, D.J.; HOUGHTON, D.C. Natural history of silent lupus nephritis. **Am J Kidney Dis**, **1**: 359, 1982.

- BEETHAM, R. & CATTELL, W.R. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. **Ann Clin Biochem**, **30**: 425-434, 1993.
- BHOPAL, R. Is research into ethnicity and health racist, unsound, or important science? **Br Med J**, **314**: 1751-1756, 1997.
- BERNIER, I.; DAUTIGNY, A.; GLATTHAAR, B.E.; LERGIER, W.; JOLLES, J.; GILLESSEN, D.; JOLÈS, S. Alfa₁-microglobulin from normal and pathological urines. **Biochem Biophys Acta**, **626**: 188-196, 1980.
- BIGAZZI, R. & BIANCHI, S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. **Nephrol Dial Transplant**, **10**: 10, 1995.
- BORBA, E.F. & BONFÁ, E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. **Lupus**, **6**: 533-539, 1997.
- BOTTINI, P.V. & GARLIPP, C.R. Diagnóstico laboratorial precoce de glomerulopatias. **Rev Bras Patol Clín**, **26**: 88-91, 1990.
- BOTTINI, P.V.; GARLIPP, C.R.; VAZ, M.S.; MODA, M.A. "Tubular dysfunction: diagnostic value of retinol-binding protein comparing to alpha-1-microglobulin" **Anais XX Congresso Mundial de Patologia Clínica**, IV Mercosul, XXXIII Brasileiro e III de Gestão Laboratorial, São Paulo, SP, p 69, 17-21/09/ 1999.
- BRENOL, J.C.; CANABARRO, U.P.; MUCENIC, T. Relação das alterações hematológicas e auto-anticorpos no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, **36**: 258, 1996.
- BROWN, L.F.; BERSE, B.; TOGNAZZI, K, et al. Vascular permeability factor mRNA and protein expressions in human kidney. **Kidney Int**, **42**: 1457-1461, 1992.
- BRUCE, I.N.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D.; HALLETT, D.C. Natural History of Hypercholesterolemia in Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, **26(10)**: 2137-2143, 1999.
- BUDMAN, D.R. & STEINBERG, A.D. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus – current concepts. **Ann Intern Med**, **86**: 220, 1977.

- BULKLEY, B.H.; ROBERTS, W.C. The heart in systemic erythematosus and the changes induced by corticosteroid therapy. **Am J Med**, **58**: 243-264, 1975.
- BUTLER, E.A. & FLYNN, F.V. The proteinuria of renal tubular disorders. **Lancet II**: 978-980, 1958.
- CAMERON, J.S.; LESSOF, M.H.; OGG, C.S. Disease activity in the nephritis of systemic lupus erythematosus in relation to serum complement concentrations, DNA – binding capacity and precipitating anti-DNA antibody. **Clín Exp Immunol**, **25**: 418 – 427, 1976.
- CAMERON, J.S. Lupus nephritis. **J Am Soc Nephrol**, **10**: 413-424, 1999.
- CARUANA, R.J.; BARISH, C.F.; BUCKLEW, Jr.V.M. Complete distal renal tubular acidosis in systemic lupus : clinical and laboratory findings. **Am J Kidney Dis**, **6**: 59-63, 1985.
- CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.; ABBOT, R.D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL, W.B. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **JAMA**, **256**: 2835-2838, 1986.
- CAVALLO, T.; CAMERON, W.R.; LEPENAS, D. Immuno-pathology of early and clinically silent lupus nephropathy. **Am J Clín Path**, **87**: 1-17, 1977.
- CHAHAD, W.H.; SATO, E.I.; MOURA, Jr.J.E.; COSTALLAT, L.T.L.; ANDRADE, L.E.C. Occasional Series: lupus around the world systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brasil: a clinical and laboratory Overview. **Lupus**, **4**: 100-103, 1995.
- COIMBRA, A.M.V. Valor propedêutico dos aspectos clínicos, laboratoriais e dos índices radiológicos no estudo da osteoporose. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, 1991.
- COIMBRA, I.B: Estudo da Fertilidade em pacientes lúpicas. Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP para a obtenção do título de Mestre, 1993.
- COSTALLAT, L.T.L. Contribuição ao estudo do LES. Análise clínica e laboratorial de 272 casos (1973-1992). Tese-livre docência - Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP, Campinas, 1992.

COSTALLAT, L.T.L. & COIMBRA, A.M.V. Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973 - 1992). **Rev Bras Reumatol**, **35**:23-29, 1995.

COSTALLAT, L.T.L. Lúpus eritematoso sistêmico. Medical Master: Anais de atualização médica. Vol 2 Tomo III: 121-136, 1995.

COTTIERO, R.A.; MADAIO, M.P.; LEVEY, A.S. Glomerular filtration rate and urinary albumin excretion rate in systemic lupus erythematosus. **Nephron**, **69**: 140-146, 1995.

DAMSGAARD, E.M.; FROLAN, A.; JORGENSEN, O.D.; MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. **Brit Med J**, **300**: 297-300, 1990.

DAWNAY, A.; WILSON, A.G.T.; LAMB, E.; KIRBY, J.D.T.; CATELL, W.R. Microalbuminuria in systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis**, **51**: 384, 1992.

DECKERT, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A.; NORGAARD, K.; BORCH-JOHNSEN, K.; FELDT-RASMUSSEN, B.; JENSEN, T. Microalbuminuria. **Diabetes Care**, **15 (9)**: 1181-1191, 1992.

de FRONZO, R.A.; COOKE, R.; GOLDBERG, M.; COX, M.; MYERS, A.R.; AGUS, Z.S. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. **Ann Intern Med**, **86**: 268-271, 1977.

DEMARS, D.D.; KATZMANN, J.A.; KIMLINGER, T.K.; CALORE, J.D.; RUSSELL, P.T. Simultaneous measurement of total and IgA-conjugated α_1 -microglobulin by a combined immunoenzyme/immunoradiometric assay technique. **Clin Chem**, **179**: 766-772, 1989.

DUBOIS, E.L. & TUFFANELLI, D.L. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. **J Am Med Assoc**, **190**: 104, 1964.

EKSTRÖM, B. & BERGGARD, I. Human α_1 -microglobulin. Purification, procedure, chemical and physicochemical properties. **J Biol Chem**, **252**: 8048-8057, 1977.

EROGLU, G.E. & KOHLER, P.F. Familial systemic lupus erythematosus: the role of genetic and environmental factors. **Annals of the Rheumatic Diseases**, **61**: 29-31, 2002.

- ETTINGER, W.H.; GOLDBERG, A.P.; APPLEBAUM-BOWDEN, D.; HAZZARD, W.R. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus: effect of corticosteroids. **Am J Med**, **83**: 503-508, 1987.
- FAIRLEY, K.F.; BIRCH, D.F. Microscopic urinalysis in glomerulopathies. **Kidney Int**, **44**: S9-S12, 1993.
- FELDT-RASMUSSEN, B. Microalbuminúria and clinical nephropathy in type 1 (insulino-dependent) diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms and intervention studies. **Danish Med Bulletin**, **36(5)**: 405-415, 1989.
- FERNANDES, S.R.M.; PERSOLI, L.B.; MARQUEL, S.B.D.; COSTALLAT, L.T.L. HLA antigens and susceptibility to Sistemic Lupus erythematosus in Brazilian patients. **Rev Bras Reumatol**, **38 (6)**: 332-336, 1998.
- FESSEL, EJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. **Arch Intern Med**, **134**: 1027-1035, 1974.
- FOURNICE, G.O.J. Circulating anti-DNA and lupus nephritis. **Kid Int**, **33**: 487- 497, 1988.
- FREITAS, G.G.; BORBA, P.Q.; FIGUEIREDO, G.P. LES (revisão bibliográfica e experiência pessoal). **Reumatologia**, 118-124, 1977.
- FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, 499-502, 1972.
- FRIES, J.F.; PORTA, J.; LIANG, M.H. Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. **Ann Intern Med**, **138**: 1386, 1978.
- FROST, RJ.; OTTO, C.; GEISS, H.C, et al. Effect of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profile, liw density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. **Am J Cardiol**, **87**: 44-48, 2001.

FUSTINONI, O. & BILLER, J. Ethnicity and stroke: beware of the fallacies. **Stroke**, **31**:1013-1015, 2000.

GEORGE, J.; HARATS, D.; GILBURD, B.; LEVY, Y.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y. Atherosclerosis-related markers in systemic lupus erythematosus patients: The role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. **Lupus**, **8**: 220-226, 1999.

GINZLER, E. & BERG, A. Mortality in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol**, **14** (Suppl, **13**): 218-222, 1987.

GLADMAN, D.D. & UROWITZ, M.B. Morbidity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, **14** (Suppl, **13**): 223-226, 1987.

GLADMAN, D.D. & UROWITZ, M.B. Systemic lupus erythematosus: Clinical features. cap 2 in: John H. Klippel & Paul Dieppe. **Rheumatology**, first edition London Mosby, 6, 2.1-3.12, 1994.

GLADMAN, D.D. & UROWITZ, M.B. S.L.E. Clinical features, Klippel, J.H. & Dieppe, P. A **Rheumatology**, second edition, London, Ed Mosby 7: 1.1 – 1.18, 1998.

GONZALEZ-CRESPO, M.R.; LOPEZ-FERNANDEZ, J.I.; USERA, G.; POVEDA, M.J.; GOMEZ-REINO, J.J. Outcome of silent nephritis. **Semin Arthritis Rheum**, **26**: 468-476, 1996.

GOLDBARB, M.; BORBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R et al. LES: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado – RJ. **Rev Bras Reumatol**, **21**: 127-130, 1981.

GRAZIANI, M.S.; ZANOLLA, L.; GABRIELLA, R, et al. Plasma apolipoproteins A-I and B in survivors of myocardial infarction and in a group. **Clin Chem**, **44**: 134-140, 1998.

GRUBB, A. Diagnostic value of analysis of cystatin c and protein HC in biological fluids. **Clin Nephrol**, **38** (suppl1) : 20-7, 1992.

GUR, H.; KOPOLOVIC, Y.; GROSS, D.J. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: A follow-up of three years and review of the literature. **Ann Rheum Dis**, **46**: 617-23, 1987.

GUY, J.M. & McMURRAY, J.R. Urinary retinol binding protein: stability and pre-analytical handling of specimens for its measurement. **Ann Clin Biochem**, **30**: 77-82, 1993.

- GUY, J.M.; BRAMMAH, T.B.; HOLT, L.; BERNSTEIN, R.M.; Mc MURRAY, J.R.; TIESZEN, K. and COOPER, R.G. Urinary excretion of albumin and retinol binding protein in systemic lupus erythematosus. **Ann Clin Biochem**, **34**: 668 -674, 1997.
- HALL, F.C. & WALLPORT, M.J. Systemic lupus erythematosus. **Med Int**, **22**: 58-64, 1994.
- HARDWICKE, J. Laboratory aspects of proteinuria in disease. **Clin Nephrol**, **3**: 37-41, 1975.
- HARVEY, A. M.; SHULMAN, L.E.; TUMULTY, P.A.; CONLEY, C.L.; SCHOENRICH, E. H. Systemic lupus erythematosus review of the literature and clinical analysis of 138 cases. **Medicine**, **33**: 291-437, 1954.
- HERBERT, L.A.; DILLON, J.J.; MIDDENDORF, D.F. et al. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. **Am J Kidney Dis**, **26**: 432-438, 1995.
- HILÁRIO, M.O.E.; PEDRIZZI, M.S.; GOLDENBERG, J.; SATO, I.E.; NASPITZ, C. Lúpus eritematoso sistêmico em 25 crianças: avaliação clínica e laboratorial. **Rev Bras Reumatol**, **32(4)**: 178-182, 1992.
- HOCHBERG, M.C. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. cap 4 Daniel J. Wallace, Bevera Hannahs Hahn **Dubois, Lupus Erythematosus** Fourth edition Philadelphia Lea & Febiger, 49-57, 1993.
- HOCHEBERG, M.C.; PERLMUTTER, D.L.; MEDSGER, T.A.; STEEN, V.; WEISMAN, M.H.; WHITE, B.; WIGLEY, F.M. Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. **Lupus**, **4**: 454-56, 1995.
- HOCHBERG, M.C. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In WALLACE, D.J.; HAHN, B. H., **Dubois' Lupus erythematosus**. Fifth ed, Baltimore, Ed. Williams & Wilkins, 49-65, 1997.
- HOEKMAN, K.; VAN NIEUWKOOP, J.A.; WILLEMZE, E. The significance of beta₂-microglobulin in clinical medicine. **Netherl J Med**, **28**: 551-557, 1985.

HOLLCRAFT, R.M.; DUBOIS, Q.; LUNDBERG, G.D.; CHANDOR, S.B.; GILBERT, S.B.; QUISMORIO, F.P.; FRIOU, G.J. Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function. **J Rheumatol**, **3**: 251, 1976.

HOUILHAN, C.A.; TSALAMANDRIS, C.; AKDENIZ, A.; JERUMS, G. albumine to creatinine ratio: A screening test with limitations. **Am J Kidney Dis**, **39**: 1183-1189, 2002.

HOWEY, J.E.A.; BROWNING, M.C.K.; FRASER, C.G. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: Novel uses of data on biological variation. **Clin Chem**, **33**: 2034-2038, 1987.

HUTH, E.J. Identifying ethnicity in medical papers. **Ann Intern Med**, **122**: 619-621, 1995.

JOHNSON, A.E.; GORDON, C.; PALMER, R.G.; BACON, P.A. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham. England. Relationship to ethnicity and country of birth. **Arthrit Rheum**, **38**: 551-558, 1995.

KARADSHEH, M.F.; NIMRI, F.A.; AJLOUNI, Y.M.; DNEIBAT, W.A, KARADSHEH, R.F. The characteristics of systemic lupus erythematosus. A study in a general hospital. **Saudi Med J**, **21(3)**: 282-286, 2000.

KARLSSON, F.A.; WIBELL, I.; EVRIN, P.E. Beta₂ –microglobulin in clinical medicine. **Scand J Clin Invest**, **40(154)**: 27-37, 1980.

KARLSSON, E.W.; DALTROY, L.H.; LEW, R.A et al. The relationship of socio-economic status, race and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic. **Arthrit Rheum**, **40**: 47-56, 1997.

KARRAR, A.; SEQUEIRA, W.; BLOCK, J.A. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A review of the literature. **Semin Arthritis Rheum**, **30(6)**: 436-443, 2001.

KILARU, P. & BAKRIS, G.L. Microalbuminuria and progressive renal disease. **J Hum Hypertens**, **8**:809-17, 1994.

KOZENY, G.A.; BARR, W.; BANSAL, V.K. et al. Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. **Arch Intern Med**, **147**: 891-895 1987.

KUSANO, E.; SUZUKI, N.; ASANO, Y.; ITOH, Y.; TAKAGI, K.; KAWAI, T. Human alpha₁-microglobulin and its relationship to renal function. **Nephron**, **41**: 320-324, 1985.

LAHITA, R.G. Clinical Presentation of S.L.E. KELLEY, W.N.; HARRIS, E.D.; RUDDY, S.; SLEDGE, C. B. **Textbook of Rheumatology**, fifth edition, Philadelphia. Ed. W. B. Saunders Company. 1028-1039, 1997.

LANZARA.G.A.; PROVENZA. J.R.; BONFIGLIOLI. R. Velocidade de hemossedimentação (VHS) de segunda hora: qual o seu valor? **Rev Bras Reumatol**, **41(4)**: 237-241, 2001.

LEEHEY, D.J.; KATZ, A.L.; AZARON, A.H.; ARONSON, A.J.; SPARGO, B.H. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow up. **Am J Kidney Dis**, **12**: 188, 1982.

LEONG, K.H.; KOH, E.T.; FENG, P.H.; BOEY, M.L. Lipid profiles in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, **21**: 1264-1267, 1994.

LORAND M.I.; CARVALHO, M.A.; COSTALLAT, L.T.L. Morfhologie des Knochenmarks bei systemic lupus erythematoses. **Pathologe**, **15**: 292-296, 1994.

MACGREGOR, A.J.; DHILLON, V.B.; BINDER, A.; FORTE, C.A.; KNIGHT, B.C.; BETTERIDGE, D.J.; ISENBERG, D.A. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, **51**: 152-155, 1992.

MAHAJAN, S.K.; ORDONNES, N.G.; FEITELSON, P.J.; LIM, V.S.; SPARGO, B.H.; KATZ, A.I. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. **Medicine**, **56**: 493-501, 1977.

MARINI, R. & COSTALLAT, L.T.L. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil: manifestações clínicas, laboratoriais e evolutivas em 59 pacientes. **Rev Bras Reumatol**, **29(5)**: 252-258, 1999.

MATOS CARNEIRO, J.R. Estudo clínico, randômico e duplo cego do uso do metrotexato em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico - Tese de Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1997.

MCKENZIE, K.J. & CROWCROFT, N.S. Race, ethnicity, culture, and science. **Br Med J**, **309**: 286-287, 1994.

- MCKENZIE, K. & CROWCROFT, N. Style matters: ethnicity, culture, race, and culture: guidelines for research, audit, and publication. **Br Med J**, **312**: 1094, 1996.
- MENDEZ, E.; FERNANDEZ-LUNA, J.L.; GRUBB, A.; LEYVA-COBIAN, F. Human protein HC and its IgA complex are inhibitors of neutrophil chemotaxis. **Proc Natl Acad Sci USA**, **83**: 1472-1475, 1986.
- MESSENT, J.W.; ELLIOT, T.G.; HILL, R.D.; JARRETT, R.J.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three years follow-up study. **Kidney Int**, **41**: 836-839, 1992.
- MOGENSEN, C.E.; CHACHATI, A.; CHRISTENSEN, C.K. et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. **Uremia Investigation**, **9**: 85-95, 1986.
- MOREIRA, C. & GAMA G.G. Diagnóstico e Tratamento. Caio M & Carvalho MAP. **Reumatologia**, Rio de Janeiro, segunda edição. Ed.Medsi, pp 423-447, 2001.
- MORGAN, D.B. Assessment of renal tubular function and damage and their clinical significance. **Ann Clin Biochem**, **19**: 307-313, 1982.
- MOSS, A.J.; GOLDSTEIN, R.E.; MARDER, V.J, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. **Circulation**, **99**: 2517-2522, 1999.
- MYERS, B.D. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. **J Hypertens**, **85**: 41-46, 1990.
- NAKAMURA, Y. & MYERS, B.D. Charge selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. **Diabetes**, **37**: 1002-211, 1988.
- O'DELL, J.R.; HAYS, R.C.; GUGGENHEIM, S.J.; STEIGERWALD, J.C. Systemic lupus erythematosus without clinical abnormalities: renal biopsy findings and clinical course. **Ann Rheum Dis**, **54**: 415, 1985.
- PAIVA, F.D.; MARTINS, J.M.; PAIVA, A.M.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. Diagnóstico do LES em uma área tropical. Estudo de 105 casos em 23 anos. **Rev Bras Reumatol**, **25**: 181-183, 1985.
- PEDERSEN, L.M.; NORDIN, H.; SVENSSON, B.; BLIDDAL, H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, **54**: 415, 1995.

PETRI, M.; SPENCE, D.; BONE, L.R.; HOCHBERG, M.C. Coronary artery disease risk factors in the Hopkins Lupus: prevalence recognition by patients, and preventative practices. **Medicine (Baltimore)**, **71**: 291-302, 1992.

PETRI, M.; PEREZ-GUTTHAN, S.; SPENCE, D.; HOCHBERG, M.C. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, **93**: 513-519, 1992.

PUTAALA, H.; SAINIO, K.; SARIOLA, H.; TRYGGVASON, K. Primary structure of mouse and rat nephrin cDNA and structure and expression of the mouse gene. **J Am Soc Nephrol**, **11**: 991-1001, 2000.

QUAGLIATO, E.M.A.B. Forma epiléptica da cisticercose encefálica. Tese de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, Campinas, 1989.

QUISMÓRIO, F.P.JR. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. Dubois. **Lupus**. Fifth ed. Baltimore. Ed. Williams & Wilkins. 793-816, 1997.

RAHMAN, P.; GLADMAN, D.D.; IBANEZ, D.; UROWITZ, M.P. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, **10(6)**: 418-423, 2001.

RAMBAUSEK, M.; FLISER, D.; RITZ, E. Albuminuria of hypertensive patients. **Clin Nephrol**, **38(1)**: 40-45, 1992.

ROCHA, M.C.B.T.; TEIXEIRA, S.S.; BUENO, C.; VENDRAMINI, M.B.G.; MARTINELLI, R.P.; SANTIAGO, M.B. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no estado da Bahia. **Rev Bras Reumatol**, **40**: 221-229, 2000.

ROTHFIELD, N.F. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. In McCarty D (Ed): **Arthritis and Allied conditions**, 11 Th Ed, Philadelphia, Lea & Febiger, p. 1022-1047, 1989.

ROTHERFIELD, N.F. Systemic lupus erithematosus: clinical aspects and treatment. Cap.37 In: Daniel J. Mc Carty and Willian J. Koopman. **Arthritis and allied conditions** 12th edition. Philadelphia Lea Febiger, 1155- 77, 1993.

ROWE, D.J.F.; DAVNAY, A.; WATTS, G.F. Microalbuminúria in diabetes mellitus: review and recommendations for the measurement of albumin in urine. **Ann Clin Biochem**, **27**: 297-312, 1990.

RUBIN, L.A.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. **Q J Med**, **55**: 87-98, 1985.

SACKS, F.M.; ALAUPOVIC, P.; MOYE, L.A. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. **Circulation**, **102**: 1886-1992, 2000.

SANTIAGO, M.B.; BUENO,C.; VIANA, V.S.T.; YOSHINARI, N.H.; COSSERMELLI, W.; OLIVEIRA, R.M. Anticorpos anticardiolipina em LES. **Rev Bras Reumatol** **28**: 37-42, 1988.

SATO, E.I.; FERRAZ, M.B.; LOURENZI, V.P.M.; NATOUR, J.; IKEDO, F.; ATRA, E. Estudo da reprodutibilidade do indice de atividade do LES. **Rev Bras Reumatol** , **31**: 133-136, 1991.

SATO, E.I. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes. Tese de livre docência apresentada à Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994.

SAYER, J.; McCARTHY, M.P.; SCHMIDT, J.D. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. **J Urol**, **143**: 545-548, 1990.

SESSO, R.; RETTORI, R.; NISHIDA, S.; SATO, E.; AJZEN, H.; PEREIRA, A.B. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. **Nephrol Dial Transplant**, **9**: 367-371, 1994.

SHARRETT, A.R.; BALLANTYNE, C.M.;COADY, S.A.; HEISS, G.; SORLIE, P.D.; CATELLIER, D.; PATSCH, W. coronary heart cisease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoprotein A-1 and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Circulation** , **104(10)**: 1108-1113, 2001.

SHEMESH, O.; GOLBETZ, H.; KRISS, J.; MYERS, B. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int**, **28**: 830-38, 1985.

SEON, D. & PRESSMAN, D. Unique human glycoprotein alfa₁-microglobulin: isolation, from urine of a cancer patient and its characterization. **Biochemistry**, **17**: 2815-2821, 1978.

SESSO, R.; RETTORI, R.; NISHIDA, S.; SATO, E.; AJSEN, H.; PEREIRA, A.B. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. **Nephrol Dial transplant**, **9**: 367-371, 1994.

SCOTTON, A .S. Avaliação da densidade de neutrófilos em sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2000.

SNIDERMAN, A.D. Counterpoint: to measure apo B or not to measure apo B: acriteque of modern medical decision-making. **Clin Chem**, **43**: 1310-1314, 1997.

STOREL, A. A. P.; COSTALLAT, L.T.L.; COSATA, S.C.B.; COIMBRA, I.B. Causas e características da anemia em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, **41**: 15-20, 2001.

STURFELT, G.; ESKILSSON, J.; NIVED, O.; TRUEDSSON, L.; VALLIND, S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a study of 75 patients from a defined population. **Medicine**, **71**: 216-223, 1992.

SVENSSON, L. & RAVNSKOV, U. Alfa₁-microglobulin: a new molecular weight plasma protein. **Clin Chim Acta**, **73**: 415-422, 1976.

TAKAYASU, V.; BONFÁ, E.; LEVY, N.M.; KUMEDA, C.; DAUD, R.M.; COSSERMELLI, W.; LES no idoso: características clínicas e laboratoriais. **Rev Hosp clín Fac Med São Paulo**, **47**: 6-9, 1992.

TAM, L.S.; LI, E.K.; BENZIE, I.F, et al. Metabolic abnormalities associated with microalbuminuria systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, **40**: 1193-1194, 2001.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.G. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, **25**: 1271-1277, 1982.

TEJLER, L. & GRUBB, A. A complex-forming glycoprotein heterogeneous in charge and present in human plasma, urine and cerebrospinal fluid. **Biochem Biophys Acta**, **439**: 82-94, 1976.

TERAI, C.; NOJIMS, Y.; TAKANO, K.; YAMADA, A.; TAKAKY, F. Determination of urinary albumin excretion by radioimmunoassay in patients with subclinical lupus nephritis. **Clin Nephrol**, **27**: 79-83, 1987.

ter BORG, E.J.; de JONG, P.E.; MEIJER, S.S.; KALLENBERG, G.M. Tubular dysfunction in proliferative lupus nephritis. **Am J Nephrol**, **11**: 16-22, 1991.

UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.M.; KOEHLER, B.E.; GORDON, D.A.; SMYTHE, H.A.; OGRYSLO, M.A.: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, **60**: 221-225, 1976.

UROWITZ, M.H.; GLADMAN, D.D.; TOZMAN, E.C.; GOLDSMITH, C.H. The lupus activity disease activity criteria count (LACC). **J Rheumatol**, **11**:783-787, 1984.

UROWITZ, M.B. & GLADMAN, D.D. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. Mosby, chap.7:11, 2^a ed., 1998.

UTHMAN, I.; NASR, F.; KASSAK, K.; MASRI, A.F. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. **Lupus** **8**: 713-715, 1999.

VALENTE DE ALMEIDA, R.; CARVALHO, J.G.R.; AZEVEDO, V.F.; MULINARI, R.A.; IOSHII, S.O.; UTIYAMA, S.R.; NISIHARA, R. Microalbuminúria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. **Clinical Nephrology**, **52**: 218-229, 1999.

VERMES, I. & SPOOREN, P.F.M.J. Influence of biological variations and sample handling on measured microalbuminuria in diabetic patients. **J Clin Lab Anal**, **6**: 368-374, 1992.

VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRETT, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U.; KEEN, H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, **I**: 1430-1432, 1982.

VIBERTI, G.C. & KEEN, H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. **Diabetes**, **33**: 686-692, 1984.

VIBERTI, G.C. & WISEMAN, M.J. The kidney in diabetes: significance of the early abnormalities. **Clin Endocrinol Metab**, **15**: 783-806, 1986.

WALDIUS, G.; JUNGER, I.; HOLME, I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in prediction of fatal myocardial infarct (AMORIS study): a prospective study. **Lancet**, **358**: 2026-2033, 2001.

WALLACE, D.J. & METZGER, A.L. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment cap 69 in: William J. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions**, 13th edition Philadelphia Williams & Wilkens, p 1319-45, 1996.

WALLACE D.J.; HAHN B.H.; KLIPPEL J.H. Lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds) **Dubois Erythematosus**, 5th esn. Lea & Febiger: Philadelphia, PA, pp 1053-1065, 1997.

WALLACE, D.J. & ISRAEL, M.L. It's not the same old lupus or sjögren's any more: one hundred new insights, approaches, and options since 1990. **Current Opin Rheumatol**, **11**: 321-329, 1999.

WALLER, K.V.; WARD, K.M.; MAHAN, J.D.; WISMATT, D.K. Current concepts in proteinuria. **Clin Chem**, **35**: 755-765, 1989.

WARD, M.M. & STUDENSKI, S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. **Arch Intern Med**, **150**: 849-853, 1990.

WIERZBICKI, A.S. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **Lupus** **9**, 194-201, 2000.

WOOLF, A.; CROKER, B.; OSOFSKY, S.C.; KREDICH, D.W. Nephritis in children and young adults with systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, **307**: 981, 1979.

YU, H.; YANAGISAWA, Y.; FORBES, M. A.; COOPER, E.H.; CROCKSON, R.A.; MacLENANN, I.C.M. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. **J Clin Pathol**, **36**: 253-9, 1983.

YUDKIN, J.S.; FORREST, R.D.; JACKSON, C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington diabetes Survey. **Lancet**, **2**: 530-533, 1988.

ZATZ, R.; DUNN, B.R.; MEYER, T.W.; ANDERSON, S.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacology amelioration of glomerular capillary hypertension. **J Clin Invest**, **77**: 1925-930, 1986.

ZIMMERMANN, A.F.; MESSIAS, I.J.T.; UTIYAMA, S.R.R et al. Clinical, autoimmune and demographic profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from southern Brazil. **J Investig Allergol Clin Immunol**, **7**: 24-31, 1997.



8. ANEXOS

ANEXO I - 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 discóide	Placas eritematosas elevadas com cicatrização queratótica e clavos foliculares com cicatrização atróficas nas lesões velhas.
3. Fotossensibilidade	Exatamente cutâneo como resultado de uma reação não usual a luz solar, por relato do paciente e observação do médico.
4. Úlcera oral	Ulceração oral e nasofaríngea, usualmente sem dores, observadas por um médico.
5. Artrite	Do 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 artrite auscultado por médico ou evidência de derrame pleural. b) Pericardite documentada por ECG ou artrite ou evidência de derrame pericárdico.
7. Desordens neurológicas	a) convulsões, em ausência de drogas que as provoquem ou desarranjos metabólicos conhecidos por exemplos: uremia, cetoacidose ou desequilíbrio hidroeletrólítico. b) Psicose, em ausência de drogas que as provoquem ou desarranjos metabólicos conhecidos como mencionados em (a).
8. Desordens hematológicas	a) Anemia hemolítica com reticulócitos aumentados. b) Leucopenia < 4000/ mm ³ em duas ou mais ocasiões. c) Linfopenia < 1500/ mm ³ em duas ou mais ocasiões.
9. Desordens imunológicas	a) Células LE positivas. b) Anti-DNA positivo em título anormal contra o DNA nativo. c) Anti-SM contra os antígenos nucleares Am. d) Prova sorológica, falsamente positiva para sífilis pelo menos durante seis meses e confirmado com testes específicos para sífilis como.
11. Anticorpo antinuclear	Em título anormal por imunofluorescência e com um ensaio equivalente em qualquer momento e em ausência de drogas que provoquem síndrome simile-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 quaisquer dos onze critérios estão presentes em forma seriada ou simultânea durante qualquer intervalo de observação (TAN et al, 1982).

ANEXO II - PROTOCOLO DO PROJETO

“Avaliação qualitativa da excreção urinária de proteínas em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico”.

RESPONSÁVEIS:

Maria de Fátima Lino Coelho - tel.: 3241-1620.

Prof. Dra. Célia Regina Garlipp - tel.:3788-7539.

- Depto de Patologia clínica - FCM-UNICAMP.

Dra. Paula Virginia Bottini - tel.: 3788-7339.

- Serviço de Líquidos Biológicos - HC-UNICAMP.

- **Selecionar pacientes lúpicos COM e SEM história de nefrite lúpica com as seguintes características:**

- Pacientes normotensos, adultos e de ambos os sexos.
- Análise de Urina I normal ou: proteinúria traços, hematúria, se presente, com dismorfismo eritrocitário ausente.
 - Análise de Creatinina: normal.
 - Análise de anticorpos anti-DNA nativo: não reagente.

OBS: Os pacientes selecionados NÃO deverão apresentar história e/ou evidência clínica de doença renal de outras etiologias.

- **Fazer pedido de coleta das seguintes amostras:**

- **Urina** : amostra isolada (jato médio após estase vesical de 4horas) – para os seguintes exames: URI, DE, A1M, MICROALB e volume de 24h: CLEARCREA e PROT 24.
 - **Sangue**: para dosagens: HMG, VHS, CR, AADNA, APOAI, APOB, LPA, COL, HDL, COL, TRIG.

ANEXO III – MEDICAMENTOS USADOS PELOS PACIENTES LÚPICOS

NOMES	MEDICAMENTOS			
	1ª COLETA	2ª COLETA	3ª COLETA	4ª COLETA
SAMSF	Azatioprina - 100mg	Azatioprina - 100mg	Azatioprina - 100mg	Azatioprina - 100mg
	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg
	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 200mg	Difosfato de cloroquina - 200mg
DC	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg (dias altern)
	Warfarina sódica - 5mg	Ranitidina - 300mg	Ranitidina - 300mg	Ranitidina - 300mg
	Difosfato de cloroquina - 250mg	Warfarina sódica - 5mg	Warfarina sódica - 5mg	Warfarina sódica - 5mg
	Ranitidina - 300mg			
NLO	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	S/medicação
KRC	Difosfato de cloroquina - 400mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 10mg
	Aciclofenaco - 100mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg
	Deflazacort - 7,5mg			
GTS	Prednisona - 15mg	Prednisona - 10mg	Prednisona - 10mg	Prednisona - 10mg
	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 250mg
	Tagamet - 200mg	Cimetidina - 200mg	Cimetidina - 200mg Naproxeno - 250mg	Cimetidina - 200mg Naproxeno - 250mg
FALS	Prednisona - 15mg Dapsona - 100mg	Prednisona - 15mg	Prednisona - 30mg	Prednisona - 30mg
EJL	Prednisona - 10mg	Prednisona - 15mg	Prednisona - 15mg	Prednisona - 10mg
OPC	Prednisona - 20mg	Prednisona - 20mg	Prednisona - 20mg	Prednisona - 20mg
	Difosfato de cloroquina - 250mg	Ranitidina - 150mg	Ranitidina - 150mg	Difosfato de cloroquina - 250mg
	Dapsona - 100mg	Moduretic - 50mg	Moduretic - 50mg	Dapsona - 100mg
		Carbonato de cálcio - 500mg	Carbonato de cálcio - 500mg	
	Vitamina D ₃ - 400mg	Vitamina D ₃ - 400mg		
	Dapsona - 100mg	Dapsona - 100mg		

MRMP	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Difosfato de cloroquina - 250mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Difosfato de cloroquina - 250mg Cloridrato de diltiazem - 60mg
JFS	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg	S/ medicação	Penicilina benzatina - 1.200.000UI	Penicilina benzatina - 1.200.000UI
NDSP	Prednisona - 15mg Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg
CMT	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg
AAS	Prednisona - 5mg Azatioprina - 100mg	Prednisona - 5mg Azatioprina - 100mg	Prednisona - 5mg Azatioprina - 100mg	Prednisona - 5mg Azatioprina - 50mg
LCXS	Warfarina sódica - 5mg	Warfarina sódica - 5mg	Warfarina sódica - 5mg	Warfarina sódica - 5mg
AVVD	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Prednisona 5mg Plaquinol - 200mg Cloridrato de diltiazem - 60mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 200mg Cloridrato de diltiazem - 60mg
ACV	Cloroquina - 250mg Warfarina sódica -5mg	Prednisolona - 15mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 140mg Carbonato De cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona -10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Carbonato de cálcio - 400mg Vitamina D ₃ - 400mg Warfarina sódica -5mg	Prednisolona -10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica -5mg
AT	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg
ACOS	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg Cimetidina - 400mg	Prednisona - 15mg Antak - 150mg Celecoxib - 200mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg Celecoxib - 200mg Cimetidina - 200mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg Cimetidina - 200mg
RL	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg

EARS	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 20mg Methotrexate - 7,5mg	Prednisona - 20mg Methotrexate - 7,5mg Fluoxetina - 40mg	Prednisona - 20mg Methotrexate - 2,5mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
MPM	Prednisolona - 10mg Cimetidina - 200mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Cloroquina - 250mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 5mg Cloroquina - 250mg
IAR	Azatioprina - 100mg Prednisona - 10mg Adalat - 20mg	Azatioprina - 50mg Prednisona - 5mg Adalat - 20mg Cimetidina - 400mg	Prednisolona - 20mg Adalat - 20mg Cimetidina - 400mg Azatioprina - 50mg	Prednisolona - 10mg Azatioprina - 50mg Cloroquina - 50mg Adalat - 20mg Cimetidina - 400mg
MRP	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg
EVTR	Prednisolona - 20mg Cloroquina - 250mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg Cloridrato de diltiazem - 30mg	Prednisolona - 20mg Cloridrato de diltiazem - 30mg Cloroquina - 250mg Ciprofloxacina - 500mg	Prednisolona - 20mg Cloridrato de diltiazem - 30mg Cloroquina - 250mg Ciprofloxacina - 500mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Cloroquina - 50mg Eutirox - 125mg Cloridrato de diltiazem - 30mg
DGP	Prednisona - 10mg Plaquinol - 400mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Plaquinol - 400mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 400mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 400mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
EIR	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg
LSQ	Prednisolona - 10mg (d/altern.) Cimetidina - 200mg	Prednisolona - 10mg (d/altern.) Cimetidina - 200mg	Prednisolona - 5mg (d/altern.) Cimetidina - 200mg	Prednisolona - 5mg (d/altern.) Cimetidina - 200mg
NFLS	Sem Medicação	Sem Medicação	Sem Medicação	Prednisolona - 10mg

MLDO	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 400mg Cloridrato de diltiazem - 30mg	Prednisona - 5mg Difosfato de Cloroquina - 400mg Cloridrato de diltiazem - 30mg	Prednisona - 5mg Plaquinol - 400mg Cloridrato de diltiazem - 30mg	Prednisona - 5mg Difosfato de Cloroquina - 250mg Cloridrato de diltiazem - 30mg
NMRFQ	Prednisona - 10mg Vitamina B - 400mg	Prednisona - 5mg Vitamina B - 400mg	Prednisona - 10mg Methotrexate - 7,5mg Cimetidina - 400mg Ácido Fólico - 5mg	Prednisolona - 10mg Methotrexate - 10mg Ác. Fólico - 5mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
CMP	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg
GCSC	Prednisolona - 5mg	Prednisolona - 10mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 5mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
RAIB	Prednisolona - 5mg Plaquinol - 400mg	Prednisolona - 5mg Plaquinol - 400mg	Plaquinol - 400mg	Plaquinol - 400mg
MEFF	Prednisona - 30mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 25mg Cloroquina - 250mg Cimetidina - 200mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Azatioprina - 100mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Azatioprina - 100mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
NRO	Prednisolona - 15mg Cloroquina - 250mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Cloroquina - 250mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Cloroquina - 250mg Alendronato sódico - 10mg	Prednisona - 10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg Alendronato sódico - 10mg
CDR	Prednisolona - 20mg	Prednisolona - 15mg Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisolona - 20mg Cloroquina - 250mg	Prednisolona - 15mg Difosfato de cloroquina - 250mg

SAG	Prednisolona - 10mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 10mg Difosfato de Cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona -10mg Difosfato de Cloroquina - 400mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de Cloroquina - 250mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
MAS	Prednisona - 5mg (d/altern.) Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisona - 5mg (d/altern.) Difosfato de cloroquina - 250mg	Difosfato de cloroquina - 125mg	Sem medicação
MLB	Prednisona - 10mg Azatioprina - 150mg	Prednisona - 15mg Azatioprina - 50mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg		Prednisona - 5mg Azatioprina - 100mg Eutirox - 12,5mg
MPCS	Prednisolona - 10mg Cloroquina - 100mg Aldactone - 100mg	Prednisolona - 5mg Aldactone - 100mg Cloroquina - 259mg	Prednisolona - 5mg (d/alt) Cloroquina - 250mg Aldactone - 100mg	Cloroquina - 50mg
ISS	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg	Prednisona - 5mg Cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg	Prednisona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg	Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg
AMVR	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Ranitidina - 150mg
MIMVS	Prednisona - 15mg Cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisona - 10mg Cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg Vitamina D ₃ - 400mg
MAN	Prednisolona - 5mg Ranitidina - 150mg Cloroquina - 250mg	Prednisolona - 5mg Ranitidina - 150mg Cloroquina - 250mg	Prednisolona - 5mg (d/altern.) Difosfato de cloroquina - 250mg	Prednisolona - 5mg Methotrexate - 2,5mg Difosfato de cloroquina - 250mg

SAR	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 150mg Diclofenaco sódico - 50mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 150mg Diclofenaco sódico - 50mg	Prednisolona - 5mg (d/altern.) Difosfato de cloroquina - 150mg Diclofenaco sódico - 50mg Hidroclorotiazida - 50mg Diazepan - 30mg	Prednisolona - 5mg (d/altern.) Difosfato de cloroquina - 250mg Diclofenaco sódico - 50mg Hidroclorotiazida - 50mg Diazepan - 50mg
EFS	Prednisolona - 40mg Cimetidina - 200mg Aldactone - 25mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 25mg Cimetidina - 200mg ½ Furosemida - 400mg Carbonato de Cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 15mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg	Prednisolona - 15mg Carbonato de cálcio - 500mg Vitamina D ₃ - 400mg
EMFM	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg	Prednisolona - 5mg Difosfato de cloroquina - 250mg Warfarina sódica - 5mg	Prednisolona - 5mg Plaquinol - 400mg Warfarina sódica - 5mg Piroxican - 20mg	Prednisolona - 5mg Plaquinol - 400mg Warfarina sódica - 5mg Piroxican - 20mg

ANEXO IV - FICHA DE CONTROLE DO PACIENTE

NOME DO PACIENTE:		
HC:	IDADE:	DATA:
PESO:	ALTURA:	PA:
ENDEREÇO:		
NEFRITE: () SIM () NÃO		
MEDICAMENTOS:		
URINA I		
DISMORFISMO ERITROCÍTÁRIO:		
CREATININA URINÁRIA(CREA):		PROTEINÚRIA:
ALFA 1 MICROGLOBULINA:		
MICROALBUMINÚRIA(MALB):		
PROTEINÚRIA DE 24HS:		VOLUME:
CLEARANCE DE CREATININA:		
HEMOGRAMA		
VHS:		
ANTICORPO ANTI DNA :		
CREATININA SANGÜÍNEA:		
COL TOTAL:		
Frações: HDL:	LDL :	VLDL:
TRIGLICÉRIDES:		
APOLIPOPROTEÍNA A:		
APOLIPOPROTEÍNA B:		
LIPOPROTEÍNA (a)Lpa:		

ANEXO V – AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

AVALIAÇÃO QUALITATIVA DE PROTEÍNAS URINÁRIAS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Objetivos

Descrever o grupo estudado.

Comparar os parâmetros avaliados na primeira coleta entre nefrite S ou N.

Verificar a relação entre MALBCREA e col,hdl, ldl, vldl, trig, apoa, apob, lpa, antidna e clearence em função do tempo de coleta.

Verificar a relação entre AIMCREA e col,hdl, ldl, vldl, trig, apoa, apob, lpa, antidna e clearence em função do tempo de coleta.

Verificar a relação entre clearence e excreção em função do tempo.

Metodologia Estatística

Análise descritiva através de tabelas de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher, quando necessário.

Para comparação de medidas contínuas entre 2 grupos independentes utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Para verificar a concordância entre 2 medidas contínuas foi utilizada a análise de regressão linear.

Para analisar a influência das variáveis nas medidas de proteína avaliados em 4 coletas foi utilizado o método das Equações de Estimação Generalizadas (EEG) por ser este o mais adequado para tratar dados com medidas repetidas ao longo do tempo. O método das Equações de Estimação Generalizadas, proposto por Liang & Zeger (1986) e Zeger & Liang (1986), é apropriado para analisar resultados categorizados ou contínuos. As EEG são uma técnica de estimação que leva em *consideração a correlação* entre as medidas repetidas.

O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Quadro 1 – Análise descritiva por coleta.

SEXO	Frequency	Cumulative Percent	Frequency	NEFRITE	Frequency	Cumulative Percent	Frequency
F	43	93.48	43	N	34	73.91	34
M	3	6.52	46	S	12	26.09	46

Idade	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
	46	32.43	10.70	10.00	33.00	54.00

Coleta 1							
AIMCREAC	Frequency	Cumulative Percent	Frequency	MACREAC	Frequency	Cumulative Percent	Frequency
0	42	95.45	42	0	40	93.02	40
1	2	4.55	44	1	3	6.98	43
Frequency Missing = 2				Frequency Missing = 3			

AADNA	Frequency	Cumulative Percent	Frequency	Cumulative CLEACR	Frequency	Percent	Frequency
NR	40	86.96	40	0	20	46.51	20
R	6	13.04	46	1	23	53.49	43

	Frequency Missing = 3			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>APOAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 39 86.67 39</p> <p>1 6 13.33 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>APOBC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 36 80.00 36</p> <p>1 9 20.00 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>LPAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 29 64.44 29</p> <p>1 16 35.56 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>COLC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 34 73.91 34</p> <p>1 12 26.09 46</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>HDLC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 36 80.00 36</p> <p>1 9 20.00 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>TRIGC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 40 90.91 40</p> <p>1 4 9.09 44</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 2</p>			
<p>Medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas</p> <p>Variável N Média d.p. Mínimo Mediana Máximo</p> <p>MALBCREA 43 1.03 1.01 0.24 0.68 5.53</p> <p>LDL 43 104.51 24.66 60.00 104.00 177.00</p> <p>VLDL 44 18.66 8.28 8.00 17.00 48.00</p>				
Coleta 2				
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>AIMCREAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 45 97.83 45</p> <p>1 1 2.17 46</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>MACREAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 39 84.78 39</p> <p>1 7 15.22 46</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>AADNA Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>NR 40 86.96 40</p> <p>R 6 13.04 46</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>CLEACR Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 27 60.00 27</p> <p>1 18 40.00 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>APOAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 41 91.11 41</p> <p>1 4 8.89 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>APOBC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 37 82.22 37</p> <p>1 8 17.78 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>LPAC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 28 63.64 28</p> <p>1 16 36.36 44</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 2</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>COLC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 34 73.91 34</p> <p>1 12 26.09 46</p>			
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>HDLC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 43 95.56 43</p> <p>1 2 4.44 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>TRIGC Frequency Percent Frequency</p> <p>-----</p> <p>0 41 91.11 41</p> <p>1 4 8.89 45</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 1</p>			

	Medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas						
	Variável	N	Média	d.p.			
	MALBCREA	46	3.89	17.51			
	LDL	45	103.93	28.02			
	VLDL	45	18.44	8.65			
			Mínimo	Mediana			
			0.14	0.85			
			119.68	163.00			
			49.00	15.00			
			54.00				
Coleta 3							
AIMCREAC				MACREAC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	43	93.48	43	0	40	86.96	40
1	3	6.52	46	1	6	13.04	46
Frequency Missing = 1				Frequency Missing = 1			
AADNA				CLEACR			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
NR	39	86.67	39	0	27	58.70	27
R	6	13.33	45	1	19	41.30	46
Frequency Missing = 1				Frequency Missing = 1			
APOAC				APOBC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	46	100.00	46	0	36	78.26	36
				1	10	21.74	46
Frequency Missing = 1				Frequency Missing = 1			
LPAC				COLC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	27	58.70	27	0	36	80.00	36
1	19	41.30	46	1	9	20.00	45
Frequency Missing = 1				Frequency Missing = 1			
HDLC				TRIGC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	40	90.91	40	0	39	88.64	39
1	4	9.09	44	1	5	11.36	44
Frequency Missing = 2				Frequency Missing = 2			
				Medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas			
				Variável N Média d.p. Mínimo Mediana Máximo			
				MALBCREA 46 1.95 4.79 0.28 0.76 31.79			
				LDL 42 97.17 27.03 47.00 93.50 170.00			
				VLDL 44 19.41 8.63 9.00 17.50 57.00			
Coleta 4							
AIMCREAC				MACREAC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	40	93.02	40	0	37	86.05	37
1	3	6.98	43	1	6	13.95	43
Frequency Missing = 3				Frequency Missing = 3			
AADNA				CLEACR			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
NR	38	88.37	38	0	29	70.73	29
R	5	11.63	43	1	12	29.27	41
Frequency Missing = 3				Frequency Missing = 5			
APOAC				APOBC			
	Frequency	Percent	Frequency	Frequency	Percent	Frequency	
0	41	95.35	41	0	33	76.74	33
1	2	4.65	43	1	10	23.26	43
Frequency Missing = 3				Frequency Missing = 3			

<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>LPAC Frequency Percent Frequency</p> <hr/> <p>0 26 60.47 26</p> <p>1 17 39.53 43</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 3</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>COLC Frequency Percent Frequency</p> <hr/> <p>0 33 76.74 33</p> <p>1 10 23.26 43</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 3</p>
<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>HDLC Frequency Percent Frequency</p> <hr/> <p>0 38 88.37 38</p> <p>1 5 11.63 43</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 3</p>	<p style="text-align: center;">Cumulative</p> <p>TRIGC Frequency Percent Frequency</p> <hr/> <p>0 39 90.70 39</p> <p>1 4 9.30 43</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 3</p>
	<p>Medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas</p> <p>Variável N Média d.p. Mínimo Mediana Máximo</p> <p>MALBCREA 43 1.68 3.05 0.16 0.73 17.46</p> <p>LDL 43 107.63 33.37 56.00 102.00 201.00</p> <p>VLDL 43 19.00 8.07 8.00 19.00 41.00</p>

A seguir são apresentadas as comparações das variáveis entre nefrite sim ou não.

Quadro 2 – Comparações das variáveis entre nefrite sim ou não.

<p>NEFRITE SEXO p-valor=1.000(Fisher)</p> <p>Frequency </p> <p>Percent </p> <p>Row Pct </p> <p>Col Pct F M Total</p> <hr/> <p>N 32 2 34</p> <p> 69.57 4.35 73.91</p> <p> 94.12 5.88 </p> <p> 74.42 66.67 </p> <hr/> <p>S 11 1 12</p> <p> 23.91 2.17 26.09</p> <p> 91.67 8.33 </p> <p> 25.58 33.33 </p> <hr/> <p>Total 43 3 46</p> <p>93.48 6.52 100.00</p>	<p>NEFRITE A1MCREAC p-valor=1.000(Fisher)</p> <p>Frequency </p> <p>Percent </p> <p>Row Pct </p> <p>Col Pct 0 1 Total</p> <hr/> <p>N 31 2 33</p> <p> 70.45 4.55 75.00</p> <p> 93.94 6.06 </p> <p> 73.81 100.00 </p> <hr/> <p>S 11 0 11</p> <p> 25.00 0.00 25.00</p> <p> 100.00 0.00 </p> <p> 26.19 0.00 </p> <hr/> <p>Total 42 2 44</p> <p>95.45 4.55 100.00</p> <p style="text-align: center;">Frequency Missing = 2</p>
<p>NEFRITE MACREAC p-valor=0.1560(Fisher)</p> <p>Frequency </p> <p>Percent </p> <p>Row Pct </p> <p>Col Pct 0 1 Total</p> <hr/> <p>N 31 1 32</p> <p> 72.09 2.33 74.42</p> <p> 96.88 3.13 </p> <p> 77.50 33.33 </p> <hr/> <p>S 9 2 11</p> <p> 20.93 4.65 25.58</p> <p> 81.82 18.18 </p> <p> 22.50 66.67 </p> <hr/> <p>Total 40 3 43</p> <p>93.02 6.98 100.00</p>	<p>NEFRITE AADNA p-valor=1.000(Fisher)</p> <p>Frequency </p> <p>Percent </p> <p>Row Pct </p> <p>Col Pct NR R Total</p> <hr/> <p>N 29 5 34</p> <p> 63.04 10.87 73.91</p> <p> 85.29 14.71 </p> <p> 72.50 83.33 </p> <hr/> <p>S 11 1 12</p> <p> 23.91 2.17 26.09</p> <p> 91.67 8.33 </p> <p> 27.50 16.67 </p> <hr/> <p>Total 40 6 46</p> <p>86.96 13.04 100.00</p>

Frequency Missing = 3

NEFRITE CLEACR p-valor=0.9351(Qui-quadrado)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	15	17	32
	34.88	39.53	74.42
	46.88	53.13	
	75.00	73.91	
S	5	6	11
	11.63	13.95	25.58
	45.45	54.55	
	25.00	26.09	
Total	20	23	43
	46.51	53.49	100.00

Frequency Missing = 3

Frequency Missing = 3

NEFRITE APOAC p-valor=1.000(Fisher)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	28	5	33
	62.22	11.11	73.33
	84.85	15.15	
	71.79	83.33	
S	11	1	12
	24.44	2.22	26.67
	91.67	8.33	
	28.21	16.67	
Total	39	6	45
	86.67	13.33	100.00

Frequency Missing = 1

NEFRITE APOBC p-valor=0.4069(Fisher)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	25	8	33
	55.56	17.78	73.33
	75.76	24.24	
	69.44	88.89	
S	11	1	12
	24.44	2.22	26.67
	91.67	8.33	
	30.56	11.11	
Total	36	9	45
	80.00	20.00	100.00

Frequency Missing = 1

NEFRITE LPAC p-valor=1.000(Fisher)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	21	12	33
	46.67	26.67	73.33
	63.64	36.36	
	72.41	75.00	
S	8	4	12
	17.78	8.89	26.67
	66.67	33.33	
	27.59	25.00	
Total	29	16	45
	64.44	35.56	100.00

Frequency Missing = 1

NEFRITE COLC p-valor=0.7034(Fisher)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	26	8	34
	56.52	17.39	73.91
	76.47	23.53	
	76.47	66.67	
S	8	4	12
	17.39	8.70	26.09
	66.67	33.33	
	23.53	33.33	
Total	34	12	46
	73.91	26.09	100.00

NEFRITE HDLC p-valor=0.2188(Fisher)

Frequency			Total
Percent	0	1	
Row Pct			
Col Pct	0	1	Total
N	28	5	33
	62.22	11.11	73.33
	84.85	15.15	
	77.78	55.56	
S	8	4	12
	17.78	8.89	26.67
	66.67	33.33	
	22.22	44.44	
Total	36	9	45
	80.00	20.00	100.00

Frequency Missing = 1

Frequency Missing = 3

Frequency Missing = 3

NEFRITE TRIGC p-valor=0.5579(Fisher)			
Frequency			
Percent			
Row Pct			
Col Pct 0 1 Total			
-----+-----+			
N	29 4 33		
	65.91 9.09 75.00		
	87.88 12.12		
	72.50 100.00		
-----+-----+			
S	11 0 11		
	25.00 0.00 25.00		
	100.00 0.00		
	27.50 0.00		
-----+-----+			
Total	40 4 44		
	90.91 9.09 100.00		
Frequency Missing = 2			

Medidas de posição e dispersão do LDL e VLDL

NEFRITE	Variável	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor*
N	LDL	32	103	23	60	104	149	
S	LDL	11	109	29	73	106	177	0.6966
N	VLDL	33	20	9	9	17	48	
S	VLDL	11	16	4	8	16	24	0.2712

* teste de Mann-Whitney

Para a análise longitudinal foi utilizado o método das equações de estimação generalizadas.

Quadro 5 - Parâmetros Estimados no Modelo Completo para a MALBCREA pelo método das EEG (n=29).

Parâmetro	Estimativa	p-valor
Intercepto	2.8086	0.4090
TEMPO 1x4	-0.9801	0.0546
TEMPO 2x4	0.0263	0.9311
TEMPO 3x4	-0.5844	0.1181
AADNA NRxR	0.1679	0.8111
CLEACR 0x1	-0.7589	0.0774
COLC 0x1	-0.2336	0.7711
HDLC 0x1	-0.5745	0.1133
TRIGC 0x1	-0.8708	0.3888
APOAC 0x1	0.0004	0.9994
APOBC 0x1	-0.9777	0.2317
LPAC 0x1	0.3183	0.5543
VLDL	-0.0943	0.0832
LDL	0.0001	0.9907

Nenhuma variável foi significativa ao nível de 5% na explicação da variabilidade da MALBCREA.

Quadro 6 - Parâmetros Estimados no Modelo Completo para CLEARENCE pelo método das EEG (n=35).

Parâmetro	Estimativa	p-valor
Intercepto	-0.1189	0.8686
TEMPO 1x4	0.8518	0.0568
TEMPO 2x4	0.3750	0.4016
TEMPO 3x4	0.3028	0.3715
EXCREC 0x1	-0.9563	0.1888

Não houve influência do tempo e da excreção na variabilidade do CLEARENCE.

Referências Bibliográficas

Conover, W.J. (1971). *Practical Nonparametric Statistics*. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.
Liang, K. and Zeger, S. L. - Longitudinal Data Analysis Using Generalized Linear Models - *Biometrika*, 73,1, pags 13-22, 1986.

Stokes, M.E., Davis, C.S. e Koch, G.G. (1996). *Categorical Data Analysis Using the SAS System*. SAS Institute Inc. Cary. NC.

Programa Computacional

SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.2. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

ANEXO VI – TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

NOME	
IDADE	RG
ENDEREÇO	
TELEFONE	

- Eu abaixo assinado, aceito participar voluntariamente de um estudo para avaliação da função renal, mesmo na ausência de sintomatologia. Estou ciente que para participar deste estudo deverei fornecer uma amostra de urina, volume urinário de 24 horas e uma amostra de sangue para realização dos seguintes exames laboratoriais: – **na urina:** urina I, pesquisa de dismorfismo eritrocitário, proteinúria de 24 horas e dosagem de proteínas urinárias específicas (microalbumina e alfa-1-microglobulina e se necessário cadeias leves kappa e lambda); – **no sangue:** clearance de creatinina, hemograma com VHS, pesquisa de anticorpos anti - DNA nativo, além dos exames rotineiros necessários ao acompanhamento da minha doença.

- Serei beneficiado com estes exames porque na minha doença podem ocorrer alterações da função renal, o que aumentaria o risco de futuramente apresentar problemas renais. Se for detectada alguma alteração, esta poderá ser tratada com antecedência. Não terei prejuízos com a realização destes exames.

- Sei que posso sair do estudo a qualquer momento e que isto não vai prejudicar meu tratamento na UNICAMP. Sei ainda que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores.

- Se tiver dúvidas sobre os exames poderei procurar as Dr^{as} Maria de Fátima Lino Coelho e Célia Regina Garlipp no Laboratório de Patologia Clínica do HC (2º andar) ou através dos telefones:

Dr^a Maria de Fátima: (0 XX19)3241-1620; (0XX19) 3788-7376

Dr^a Célia Regina: (0XX19) 3788-8796; (0XX19) 3788-8221

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi, oralmente, esclarecimentos sobre minhas dúvidas.

Campinas _____/_____/ 2000

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador responsável

COLETA 2

DATA	HC	NOME	NEFRITE	SEXO	IDADE	LEUC	HEM	HB	HT	PLAQ	SEG	LINF	MONOEOS	VHS	AADNA	CREA	APOA	AFOB	LFA	COL	HDL	LDL	VLDL	TRIG
						/mm3	/mm3	g/dl	%	/mm3	%	%	%	mm		mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
16/06/00	1719860	NLO		F	37	4,97	4,11	12,33	37,11	242,00	59,00	21,80	11,10	7,60		NR	0,73	192,00	95,30	191,00	58,00	118,00	15,00	77,00
26/06/00	3251668	JFS	N	F	10	3,12	4,50	13,16	39,05	228,00	30,80	60,00	8,10	0,80		NR	0,75	140,00	64,70	145,00	49,00	82,00	15,00	73,00
26/06/00	3422291	DC	N	F	26	6,93	4,89	13,46	40,19	279,00	63,60	25,40	9,00	1,20		NR	0,96	206,00	85,90	212,00	81,00	116,00	15,00	74,00
11/07/00	6707452	MRMP	N	F	35	4,54	5,01	14,34	43,83	206,00	53,30	34,40	10,40	1,60		1/320	0,83	170,00	73,20	160,00	59,00	86,00	15,00	62,00
24/06/00	5322346	AVVD	N	M	18	4,20	4,83	14,39	42,52	197,00	53,50	34,10	9,70	2,30		NR	0,91	NA	NA	138,00	38,00	88,00	12,00	60,00
28/06/00	6210025	SAMSF	N	F	38	4,21	4,45	14,14	41,78	279,00	48,50	41,70	7,30	1,80		NR	1,18	116,00	113,00	218,00	41,00	162,00	15,00	75,00
26/07/00	6656053	KRRC	N	F	23	6,24	4,20	12,00	36,37	298,00	61,60	29,50	6,70	1,90		NR	0,83	122,00	35,00	171,00	81,00	126,00	8,00	41,00
18/08/00	4743244	AT	N	F	30	6,99	4,25	14,32	42,11	133,00	64,90	27,00	5,70	1,40		NR	0,83	124,00	102,00	191,00	36,00	135,00	20,00	100,00
29/08/00	5817549	RL	N	M	54	8,83	5,18	16,27	46,79	201,00	66,50	19,00	8,80	5,00		NR	1,13	126,00	152,00	255,00	44,00	94,00	15,00	75,00
04/09/00	1777797	ACOS	N	F	26	12,50	4,85	13,45	41,21	285,00	82,30	7,50	2,90	1,90		NR	0,70	164,00	92,60	205,00	65,00	126,00	16,00	73,00
14/09/00	6198530	JAR	N	F	35	9,46	4,54	13,86	40,77	190,00	70,60	17,60	9,70	1,40		NR	0,95	161,00	63,00	150,00	57,00	120,00	13,00	67,00
19/09/00	4233938	MRP	N	F	21	4,82	4,47	11,80	36,61	227,00	66,80	27,50	3,40	1,80		NR	0,65	132,00	84,50	174,00	91,00	NA	NA	NA
26/09/00	6828696	DGP	N	F	49	5,35	4,69	13,04	38,52	189,00	55,00	34,30	7,60	2,70		NR	0,78	154,00	82,30	207,00	91,00	97,00	19,00	94,00
02/10/00	2526167	EARS	N	F	43	5,17	4,30	13,04	38,52	189,00	55,00	34,30	7,60	2,70		NR	0,78	154,00	82,30	207,00	91,00	97,00	19,00	94,00
09/10/00	6627612	EVR	N	F	37	5,88	4,48	10,35	32,30	284,00	36,00	51,00	11,00	2,00		1/20	0,71	176,00	81,20	195,00	44,00	100,00	28,00	139,00
18/10/00	3410729	OPC	N	F	43	6,81	5,07	13,87	41,56	141,00	80,50	10,90	7,30	0,50		NR	0,73	198,00	125,00	230,00	53,00	154,00	23,00	117,00
20/11/00	5497711	MILDO	N	F	33	4,87	4,43	13,61	40,67	220,00	60,10	29,90	8,70	0,80		NR	0,93	146,00	51,20	141,00	76,00	49,00	16,00	70,00
23/11/00	6201547	EIR	N	F	29	4,37	5,18	13,37	41,52	106,00	62,30	23,20	11,10	2,70		NR	0,89	131,00	98,30	189,00	54,00	121,00	14,00	70,00
11/12/00	1975769	LSQ	N	F	31	6,10	4,43	12,80	39,30	177,00	55,00	25,60	12,30	6,80		NR	0,65	131,00	70,30	145,00	42,00	93,00	10,00	52,00
12/12/00	1792369	NRO	N	F	37	4,00	4,43	12,80	39,30	177,00	55,00	25,60	12,30	6,80		NR	0,99	127,00	52,10	145,00	42,00	93,00	10,00	52,00
20/12/01	3170236	NRO	N	F	58	2,75	4,91	15,06	44,44	158,00	65,90	15,30	14,80	3,50		NR	1,12	130,00	85,70	146,00	42,00	89,00	15,00	74,00
27/12/00	6876621	MEFF	N	F	43	5,57	4,52	13,05	39,91	175,00	65,30	23,90	7,10	3,00		NR	1,02	139,00	103,00	187,00	48,00	125,00	14,00	69,00
19/01/01	5891399	SAG	N	F	36	6,55	4,78	13,00	41,20	257,00	78,20	33,90	7,20	1,10		NR	0,70	179,00	70,70	164,00	68,00	73,00	23,00	117,00
10/01/01	4557926	IMAS	N	F	20	3,32	4,67	12,50	37,90	168,00	49,80	37,90	10,80	0,90		NR	0,77	131,00	61,20	136,00	56,00	67,00	13,00	68,00
22/01/01	6605602	CMP	N	F	19	3,88	4,76	12,20	38,71	182,00	50,30	34,00	14,60	0,90		NR	0,90	125,00	64,10	149,00	55,00	97,00	11,00	58,00
02/03/01	5632129	AMVR	N	F	18	4,51	4,58	13,40	41,00	172,00	53,50	33,80	11,10	0,90		1/80	0,89	136,00	64,10	184,00	58,00	80,00	14,00	69,00
01/03/01	6369872	GTS	N	F	53	3,51	4,06	12,68	39,24	164,00	46,30	43,80	7,70	0,90		NR	0,84	115,00	75,90	136,00	36,00	83,00	17,00	88,00
21/03/01	2835821	MAN	N	F	18	6,10	4,71	11,10	34,20	375,00	50,40	40,60	7,00	0,90		NR	1,09	147,00	109,00	196,00	52,10	29,00	11,00	55,00
26/03/01	4973055	SAR	N	F	27	5,66	5,15	12,70	39,30	159,00	72,40	18,80	7,60	0,50		NR	0,78	148,00	88,80	171,00	51,00	99,00	21,00	104,00
06/04/01	4628551	ISS	N	F	32	8,49	3,93	11,00	34,90	478,00	52,00	37,00	7,00	0,90		NR	0,89	136,00	64,10	149,00	58,00	99,00	21,00	104,00
28/05/01	4161125	GCSC	N	F	30	5,61	4,25	11,60	35,20	159,00	66,90	20,30	11,00	1,20		NR	1,19	113,00	102,00	164,00	29,00	98,00	37,00	187,00
28/06/01	2503347	EMFM	N	F	40	13,96	4,86	14,50	44,30	284,00	57,90	29,70	11,00	2,00		NR	0,90	118,00	64,50	131,00	46,00	68,00	12,00	60,00
26/07/00	6393922	AAS	N	F	49	7,31	5,95	13,90	46,60	169,00	72,80	20,60	5,30	0,10		NR	1,01	181,00	138,00	259,00	61,00	162,00	36,00	181,00
25/07/00	5469308	CMT	N	F	42	4,11	3,84	12,51	37,27	246,00	56,80	28,40	11,80	2,10		NR	1,00	151,00	100,00	191,00	58,00	105,00	28,00	142,00
14/08/00	2425545	ACV	S	F	19	4,74	1,04	12,24	37,32	243,00	75,90	16,10	6,20	1,20		NR	0,88	180,00	96,70	182,00	60,00	100,00	22,00	112,00
29/08/00	5962510	FALS	S	M	33	5,03	5,43	16,03	49,22	114,00	55,90	25,80	16,10	1,00		NR	0,91	193,00	76,90	186,00	69,00	105,00	12,00	60,00
13/09/00	1993925	NDSF	S	F	24	5,01	4,72	13,45	41,21	193,00	53,00	32,20	8,10	6,40		NR	1,12	179,00	83,10	176,00	63,00	97,00	16,00	81,00
18/09/00	6716994	IMPM	S	F	43	5,60	3,85	12,26	37,34	247,00	45,40	48,60	4,50	1,30		NR	0,67	133,00	116,00	209,00	40,00	90,00	15,00	75,00
28/09/00	3183340	EJL	S	F	19	4,13	5,14	13,63	39,71	245,00	63,60	24,60	8,50	2,10		NR	0,77	103,00	92,70	145,00	39,00	149,00	21,00	105,00
21/11/00	2326311	NELS	S	F	23	8,64	4,46	13,45	40,09	221,00	66,00	33,60	9,70	12,00		NR	0,70	132,00	79,70	209,00	30,00	111,00	29,00	145,00
05/01/00	4453865	RAIB	S	F	34	5,55	4,81	14,25	42,33	131,00	49,00	43,60	6,10	1,20		NR	0,80	178,00	115,00	157,00	37,00	94,00	26,00	130,00
02/02/01	5149441	MPCS	S	F	23	9,70	4,46	12,92	39,98	379,00	51,70	28,00	10,00	9,50		NR	0,75	156,00	96,00	169,00	54,00	99,00	11,00	85,00
14/02/01	6422193	MIMVS	S	F	40	4,23	4,33	10,90	32,40	190,00	37,90	45,30	13,90	1,70		NR	1,10	83,90	187,00	238,00	37,00	102,00	15,00	78,00
16/02/01	6201610	CDR	S	F	33	3,56	4,48	12,40	37,70	164,00	33,50	50,40	14,90	0,60		1/10	0,96	172,00	58,00	143,00	67,00	62,00	14,00	69,00
		NA - não analisado																						
		NR - não reagentes																						
		N - Não (G I)																						
		S - Sim (G II)																						

ANEXO VIII - Resultados das análises laboratoriais urinárias em pacientes lúpicos (G I e II) durante um período de 12 meses.

COLETA 1

DATA	HC	NOME	NEFRITE	SEXO	IDADE	DENS	pH	HEM	LRUC	CILINDROS	DE	PROT	CREAUR	PROTCREA	AIM	MALB	AIMICREA	MALBICREA	VOLUME24	EXCRE/PROT24	CLEARCREA	CREAZ4
								/cpo	/cpo			g/l	mmol/l	mmol/dl	mg/l	mg/ml	mg/brand	mg/brand	ml	μg/24h	mg/dl	mg/dl
16/02/00	6210025	SAMSI	N	F	38	1020	6,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	18,29	0,16	4,09	6,81	0,22	0,37	720,00	0,04	173,00	166,00
16/02/00	1719860	NLO	N	F	37	1010	7,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	11,02	0,36	4,75	9,81	0,43	0,37	1100,00	0,04	NA	92,00
23/02/00	6656053	KRC	N	F	23	1020	6,5	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,32	21,33	1,50	6,92	119,00	0,32	5,60	650,00	0,26	135,00	156,00
28/02/00	3422291	DC	N	F	36	1025	6,00	3,00	ausentes	ausentes	ausente	0,01	31,33	0,03	4,00	7,54	0,12	0,24	1360,00	0,04	161,00	127,00
10/03/00	3410729	OPC	N	F	33	1020	6,00	5,00	Filiformes	Filiformes	ausente	0,01	23,63	0,04	10,30	13,00	0,43	0,55	1600,00	0,06	125,00	83,20
13/03/00	3251668	JFS	N	F	10	1010	7,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,02	8,87	0,22	4,00	4,10	0,45	0,46	940,00	0,01	74,00	39,90
14/03/00	6707452	MRMP	N	F	35	1025	6,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	14,21	0,35	4,00	22,90	0,28	1,61	1740,00	0,10	57,00	27,20
21/03/00	5223346	AVVD	N	M	18	1015	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	10,36	0,38	6,28	5,22	0,60	0,50	970,00	0,08	145,80	137,00
04/04/00	6289769	LCNS	N	F	30	1025	5,00	6,00	ausentes	ausentes	ausente	0,11	13,73	0,80	19,20	9,38	1,39	0,68	1370,00	0,01	111,00	74,00
14/04/00	4743244	AT	N	M	54	1020	5,30	3,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	11,67	0,34	4,00	5,60	0,34	0,47	480,00	0,12	140,00	119,00
27/04/00	5817549	RL	N	F	26	1015	6,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	8,91	0,56	4,55	4,46	0,51	0,50	1360,00	0,04	84,00	87,00
02/05/00	1777797	ACOS	N	F	35	1020	5,00	3,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	10,22	0,39	4,00	4,61	0,39	0,45	2300,00	0,05	82,00	46,00
03/05/00	2526167	EARIS	N	F	43	1020	5,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,09	21,14	0,42	9,92	7,80	0,46	0,36	1020,00	0,03	56,00	73,00
04/05/00	6198330	JAR	N	F	35	1015	7,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,11	12,87	0,85	6,00	42,30	0,46	3,28	980,00	0,12	82,00	121,00
05/05/00	4333938	MRP	N	F	21	1025	6,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,10	14,90	0,67	6,86	12,60	0,46	0,84	1260,00	0,04	NA	NA
12/05/00	6627612	EYTR	N	F	37	1020	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	9,28	0,32	4,00	5,70	0,43	0,61	1240,00	0,05	108,00	108,00
30/05/00	6828696	DGP	N	F	49	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2620,00	0,16	72,00	29,00
17/07/00	3437620	LSQ	N	F	31	1015	6,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,00	10,79	0,00	4,00	3,92	0,37	0,68	1420,00	0,00	114,00	115,00
26/07/00	659872	GTS	N	F	18	1025	5,50	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,09	22,78	0,39	4,00	15,70	0,17	0,68	1170,00	0,02	132,00	96,00
27/07/00	6201547	EBR	N	F	29	1015	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	3,87	0,77	4,00	2,46	1,03	0,63	1540,00	0,03	68,00	73,00
15/08/00	5497711	MLO	N	F	37	1015	6,50	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	8,39	0,19	14,50	6,30	0,72	0,31	1260,00	0,01	91,00	107,00
24/08/00	1975769	NMBFQ	N	F	18	1025	5,50	3,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	25,09	0,15	4,00	10,60	0,15	1,89	1100,00	0,04	82,00	109,00
28/08/00	6605602	CMP	N	F	49	1025	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	13,05	0,38	9,92	24,70	0,76	0,26	1080,00	0,00	92,00	98,00
14/09/00	4161125	GCSG	N	F	58	1015	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	15,47	0,25	5,71	15,10	0,36	0,97	1340,00	0,01	70,00	52,00
19/09/00	1792369	NRO	N	F	36	1025	5,50	4,00	ausentes	ausentes	ausente	0,11	2,81	3,91	5,76	6,20	2,04	2,20	1840,00	0,04	81,00	41,00
26/09/00	6876621	MEFF	N	F	20	1020	7,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0	3,12	0,00	4,06	6,20	1,30	1,98	1420,00	0,01	139,00	91,00
04/10/00	3170236	MLB	N	F	43	1020	6,50	4,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	22,74	0,21	4,71	6,07	0,20	0,26	1340,00	0,04	107,00	128,00
09/10/00	4579926	MAS	N	F	19	1030	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,04	14,02	0,28	4,00	3,96	0,28	0,28	1300,00	0,04	116,00	98,00
10/11/00	4628551	ISS	N	F	30	1015	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,20	6,15	3,25	3,39	4,00	0,55	0,65	1360,00	0,05	125,00	86,00
17/11/00	5632129	AMVR	N	F	53	1015	7,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,00	4,03	0,00	4,57	2,92	1,13	1,48	5180,00	0,00	84,00	20,00
21/11/00	2835821	MAN	N	F	27	1015	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,06	11,50	0,52	15,40	17,10	1,33	1,48	2020,00	0,05	116,00	48,00
15/12/00	4973055	SAR	N	F	32	1010	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,15	6,49	2,31	18,40	10,40	2,83	1,60	2200,00	0,11	50,00	68,00
05/01/01	557384	EFS	N	F	40	1020	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,07	35,04	0,19	11,50	9,42	0,32	0,26	2150,00	0,00	87,00	57,00
05/02/01	2403347	EMPM	N	F	42	1020	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,07	12,26	0,57	8,11	6,79	0,66	0,55	750,00	0,04	140,00	245,00
23/03/00	1993925	NDSIP	S	F	43	1020	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	13,07	0,38	4,00	6,60	0,30	0,70	1000,00	0,03	149,00	116,00
23/03/00	5469308	CMT	S	F	21	1015	5,5	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	9,34	0,32	4,00	6,60	0,42	0,50	1040,00	0,02	63,00	46,00
24/03/00	6393922	AAS	S	F	19	1025	5,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1300,00	0,01	NA	98,00
19/04/00	2423545	ACV	S	M	33	1020	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	9,73	0,30	4,00	5,07	0,42	0,52	1370,00	0,18	96,00	98,00
19/04/00	5962510	FALS	S	F	24	1020	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,00	10,45	0,00	4,00	9,54	0,38	0,91	890,00	0,07	105,00	111,00
05/05/00	3183340	EJL	S	F	23	1015	7,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,07	20,97	0,33	4,00	23,40	0,19	1,21	1300,00	0,15	168,00	143,00
12/05/00	6716994	MFM	S	F	19	1010	6,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,06	7,37	0,81	4,00	14,90	0,54	2,02	1280,00	0,02	105,00	115,00
11/08/00	2365111	NFLS	S	F	31	1015	5,50	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,03	6,79	0,44	8,06	6,60	1,18	0,97	2480,00	0,02	93,00	51,00
20/09/00	4453865	RAIB	S	F	34	1020	5,00	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,16	17,25	0,92	5,95	95,40	0,34	5,53	900,00	0,99	114,00	125,00
04/10/00	6201610	CDR	S	F	33	1025	5,50	2,00	ausentes	ausentes	ausente	0,09	13,56	0,66	9,39	15,80	0,69	1,16	2340,00	0,05	131,00	49,00
16/10/00	5149441	MPCS	S	F	23	1020	5,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,05	6,04	0,82	4,00	18,70	0,66	3,09	1600,00	0,03	158,00	86,00
06/11/00	6422193	MNVS	S	F	40	1015	7,00	1,00	ausentes	ausentes	ausente	0,10	3,44	2,90	4,00	2,66	1,16	0,77	1580,00	0,06	92,00	82,00
		NA - Não analisado																				
		N - Não (G I)																				
		S - Sim (G I)																				

COLETA 2

DATA	HC	NOME	NEFRITE	SEXO	IDADE	DENS	pH	HEM	LEUC	CILINDROS	DE	PROT	CREATUR	PROTEUREA	AIM	MAIB	AIMVCREA	MAIBVCREA	VOLUREA24	EXCRE/PROT24	CLEARCREA	CREA24
								/cpx	/cpx			g/l	mg/dl	mg/mmol	mg/l	mg/mmol	mg/mmol	mg/mmol	ml	g/24h	mg/dl	mg/dl
16/06/00	1719860	NLO	N	F	37	1015	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,01	6,67	0,14	4,00	5,23	0,59	0,78	1140,00	0,05	130,55	101,00
26/06/00	3251668	JES	N	F	10	1015	5,50	2,00	2,00	ausente	ausente	0,02	6,32	0,31	4,39	14,30	0,69	2,26	530,00	0,01	61,80	91,00
26/06/00	3422201	JCS	N	F	26	1015	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	5,37	0,00	4,00	2,59	0,74	0,48	910,00	0,00	97,00	142,00
11/07/00	6707452	MRMP	N	F	35	1025	5,50	5,00	6,00	ausente	codicilos	0,04	12,52	0,31	3,00	32,90	0,31	2,62	980,00	0,04	105,00	107,00
24/07/00	5322346	AYVD	N	M	18	1020	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,07	11,64	0,60	7,30	8,62	0,62	0,74	1100,00	0,07	121,00	145,00
28/06/00	6210023	SAAMSF	N	F	38	1015	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	14,71	0,00	4,00	5,66	0,27	0,38	960,00	0,00	90,00	146,00
26/07/00	6656053	KRC	N	F	23	1015	5,50	2,00	5,00	ausente	ausente	0,07	6,52	1,07	5,84	11,10	0,89	1,70	450,00	0,04	50,00	148,00
10/08/00	6289769	LCXS	N	F	31	1020	5,50	2,00	1,00	ausente	ausente	0,07	8,59	0,81	10,00	6,50	1,16	1,75	1160,00	0,06	190,00	117,00
18/08/00	4743244	AT	N	M	54	1020	5,50	2,00	2,00	ausente	ausente	0,04	6,80	0,58	5,68	12,10	0,83	1,77	2400,00	0,05	111,00	95,00
04/09/00	1737797	ACOS	N	F	20	1015	6,50	1,00	4,00	ausente	ausente	0,05	7,37	0,67	5,46	6,20	0,74	0,84	1920,00	0,00	118,00	54,00
14/09/00	6198530	JAR	N	F	35	1020	5,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,02	10,49	0,19	4,00	7,60	0,38	0,72	1640,00	0,03	75,00	80,00
19/09/00	4233238	MRP	N	F	21	1020	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,06	7,72	0,77	4,78	26,40	0,61	3,41	1040,00	0,07	118,00	107,00
26/09/00	0803900	DGP	N	F	25	1020	5,00	1,00	2,00	ausente	ausente	0,00	19,38	0,30	6,20	14,30	0,31	0,73	760,00	0,00	88,00	100,00
02/10/00	2526167	EAHS	N	F	49	1015	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,02	5,77	0,53	4,00	11,30	1,06	2,39	3120,00	0,06	139,00	36,00
09/10/00	6627612	EVTR	N	F	43	1020	5,50	1,00	4,00	ausente	ausente	0,03	10,79	0,27	4,00	5,24	0,37	0,48	2720,00	0,03	125,00	55,00
18/10/00	3410728	GPC	N	F	37	1020	5,50	1,00	4,00	ausente	ausente	0,05	8,93	0,55	4,00	10,50	0,44	1,17	840,00	0,02	82,00	72,00
20/11/00	5497111	MLEDO	N	F	43	1030	5,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,07	22,18	0,31	4,30	20,50	0,19	0,92	1120,00	0,01	65,00	84,00
21/11/00	6091547	HR	N	F	33	1020	6,50	2,00	6,00	ausente	ausente	0,00	5,41	0,00	4,00	2,65	0,22	0,38	3160,00	0,00	90,00	34,00
25/11/00	3437620	JSQ	N	F	31	1020	6,50	1,00	2,00	ausente	ausente	0,00	8,77	0,00	4,00	4,00	0,00	0,47	1080,00	0,00	123,00	96,00
17/12/00	1975769	MRPQ	N	F	37	1020	5,50	1,00	12,00	ausente	ausente	0,03	13,09	0,38	4,00	5,47	0,65	0,65	980,00	0,00	103,00	73,00
20/12/00	1792169	NRO	N	F	54	1010	6,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	3,48	0,00	4,00	12,00	9,23	0,70	1880,00	0,02	138,00	109,00
20/12/00	3170236	MEIB	N	F	43	1015	7,00	1,00	5,00	ausente	ausente	0,02	8,89	0,22	4,00	2,55	0,44	0,28	1880,00	0,02	78,00	100,00
27/12/00	6876621	MBFF	N	F	36	1015	5,50	3,00	24,00	ausente	ausente	0,05	5,67	0,88	5,27	7,20	0,92	1,26	1520,00	0,06	128,00	102,00
10/01/01	3891399	SAG	N	F	20	1025	5,50	27,00	3,00	ausente	ausente	0,05	23,39	0,38	4,21	14,10	0,17	0,60	1200,00	0,06	115,00	61,00
10/01/01	4553926	MAS	N	F	19	1030	5,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,04	15,15	0,26	4,00	5,96	0,26	0,39	1580,00	0,02	89,00	75,00
22/01/01	6695802	UMP	N	F	18	1020	5,50	1,00	20,00	ausente	ausente	0,00	10,65	0,46	5,69	3,92	0,47	0,36	1220,00	0,06	93,00	104,00
01/03/01	6309872	GTIS	N	F	18	1015	6,50	4,00	65,00	ausente	ausente	0,10	15,26	0,65	4,00	22,90	0,26	1,50	NA	NA	NA	NA
02/03/01	5621219	AMAVR	N	F	53	1015	6,50	4,00	1,00	ausente	ausente	0,30	14,18	2,11	15,10	116,00	1,06	8,32	4560,00	0,12	86,00	26,00
21/03/01	2835821	MAH	N	F	27	1020	6,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,09	9,37	0,96	6,14	9,66	0,65	1,03	1920,00	0,08	99,00	48,00
26/03/01	4973035	SAR	N	F	32	1015	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,08	7,42	3,23	34,60	6,87	4,66	0,92	3000,00	0,12	67,00	47,00
06/04/01	4628551	BSS	N	F	30	1020	5,50	1,00	10,00	ausente	ausente	0,08	12,59	0,63	4,00	2,52	0,31	0,20	860,00	0,03	45,00	51,00
23/04/01	5572584	BFS	N	F	40	1020	5,00	1,00	2,00	ausente	ausente	0,03	14,52	0,20	5,97	4,29	0,40	0,26	2860,00	0,01	67,00	47,00
28/05/01	4161125	OCSC	N	F	49	1015	6,50	1,00	3,00	ausente	ausente	0,02	5,28	0,37	6,93	6,93	0,88	1,31	960,00	0,03	49,00	51,00
28/06/01	2303347	EMPM	N	F	42	1025	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,07	13,79	0,14	6,11	5,76	0,44	0,41	1560,00	0,06	81,00	76,00
24/07/00	5469398	GMT	N	F	21	1025	5,00	10,00	76,00	ausente	ausente	0,07	15,98	0,43	6,30	23,10	0,43	1,44	690,00	0,00	168,00	168,00
26/07/00	6393922	MAAS	S	F	33	1020	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,04	7,40	0,34	4,00	13,90	0,54	1,87	1360,00	0,04	86,00	90,00
14/08/00	1993925	NESPS	S	F	43	1025	5,50	1,00	55,00	granulosos	ausente	0,03	6,80	0,44	5,75	6,20	0,84	0,91	1980,00	0,04	105,00	90,00
18/09/00	6716994	MRPM	S	F	19	1015	6,50	2,00	26,00	ausente	ausente	0,07	16,78	0,41	4,44	14,40	0,26	0,85	900,00	0,03	196,00	211,00
28/09/00	3183340	JEL	S	F	23	1020	6,00	4,00	4,00	ausente	ausente	0,11	17,47	0,68	9,81	15,00	0,56	0,85	1060,00	0,03	160,00	101,00
21/11/00	5962510	PAIS	S	F	24	1015	6,50	9,00	3,00	ausente	codicilos	1,30	86,2	1,51	12,1	912	2,48	2,48	860,00	0,33	42,00	48,00
05/01/01	4458665	RAUD	S	F	31	1010	6,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	3,20	1,00	4,00	2,56	0,14	10,38	800,00	1,06	138,00	135,00
02/02/01	5149441	MPCS	S	F	34	1025	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,13	12,15	1,06	4,92	70,10	1,25	0,80	2150,00	0,00	79,00	45,00
14/02/01	6421193	MIRAVS	S	F	23	1025	5,00	4,00	55,00	granulosos	ausente	0,17	16,75	1,01	10,00	43,80	0,59	2,61	860,00	0,07	121,00	139,00
16/02/01	6201610	CFBR	S	F	40	1015	6,50	1,00	2,00	ausente	ausente	0,06	19,60	0,30	6,15	2,86	0,31	0,14	1240,00	0,06	73,00	50,00
					33	1015	6,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,04	7,14	0,46	6,78	9,50	0,94	1,30	2320,00	0,02	93,00	51,00

NA - ratio anulado
 N - Nite (G.I)
 S - Sim (G.I)

COLETA 3

DATA	HC	NOME	NEFRITE	SEXO	IDADE	DIENAS	pH	HEMO	LEUC	CILINDROS	DE	PROT	CREATUR	PROTEUREA	AIM	MAiB	AiNCREA	MAiLCREA	VOiLUREA	EXC/PROT24	CLEARCREA	CREA24
								/cpo	/cpo			%	mg/dl	mg/dm3	mg/dl	mg/dl	mg/dm3	mg/dm3	mg/dm3	mg/dm3	mg/dm3	mg/dm3
03/10/90	3251668	JES	N	F	10	1015	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,01	5,86	0,17	4,76	3,17	0,81	0,54	830,00	0,01	112,00	83,00
16/10/92	6210025	SAMRSF	N	F	38	1020	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	8,20	0,00	4,00	3,71	0,48	0,45	1320,00	0,03	110,00	84,00
26/10/90	1719860	NLO	N	F	37	1015	5,50	2,00	2,00	ausente	ausente	0,11	19,06	0,57	11,50	32,00	0,60	1,67	1120,00	0,01	126,00	103,00
06/11/90	6707452	MROG	N	F	35	1025	5,30	1,00	3,00	ausente	ausente	0,21	14,53	1,44	6,62	88,70	0,45	6,10	1080,00	0,15	138,00	107,00
27/11/00	3422291	DC	N	F	26	1015	6,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,02	12,69	0,16	4,64	3,67	0,37	0,29	1560,00	0,08	95,00	72,00
27/11/00	5232146	AVVD	N	M	18	1020	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,05	9,07	0,55	6,36	12,90	0,70	1,42	1080,00	0,08	146,00	132,00
18/12/90	4743244	AT	N	M	54	1025	5,50	2,00	3,00	ausente	ausente	0,05	14,84	0,33	7,93	8,16	0,53	0,54	1680,00	0,09	124,00	77,00
21/12/90	5817549	RL	N	F	26	1025	6,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,10	15,58	0,64	9,21	18,90	0,59	1,21	960,00	0,07	90,00	129,00
12/01/01	4233938	MRP	N	F	21	1020	5,00	1,00	3,00	ausente	ausente	0,07	12,72	0,55	4,00	15,30	0,29	1,12	1440,00	0,03	81,00	67,00
16/01/01	6828696	DGP	N	F	35	1025	5,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,10	13,59	0,73	4,00	15,30	0,29	1,12	1440,00	0,03	81,00	67,00
17/01/01	6560053	KRC	N	F	49	1015	5,00	4,00	4,00	ausente	ausente	0,04	8,30	0,48	4,08	14,10	0,49	0,69	3040,00	0,03	71,00	26,00
18/01/01	6198530	JAR	N	F	23	1025	5,00	5,00	5,00	ausente	ausente	0,07	21,87	0,32	6,61	8,63	0,30	0,39	510,00	0,06	84,00	182,00
23/01/01	2526167	PARS	N	F	53	1020	7,00	1,00	11,00	ausente	ausente	0,07	9,14	0,71	6,50	20,20	0,68	2,13	770,00	0,10	75,00	171,00
24/01/01	3410729	OPC	N	F	43	1020	5,00	2,00	1,00	ausente	ausente	0,09	15,53	0,45	12,20	8,13	0,78	0,52	1340,00	0,03	70,00	89,00
12/02/01	6201547	ELR	N	F	29	1015	5,00	1,00	2,00	ausente	ausente	0,02	7,98	0,25	4,00	3,48	0,51	0,51	1760,00	0,07	120,00	89,00
14/03/01	5497711	MILPO	N	F	33	1010	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,01	3,64	0,27	5,64	2,31	0,70	0,29	1400,00	0,03	85,00	90,00
21/03/01	5891399	SAD	N	F	20	1025	5,50	1,00	5,00	ausente	ausente	0,04	11,47	0,34	4,00	9,36	0,34	0,81	640,00	0,04	79,00	127,00
22/03/01	3710236	MILB	N	F	45	1020	7,00	4,00	22,00	ausente	ausente	0,15	20,57	0,72	4,58	22,50	0,22	1,09	1760,00	0,07	87,00	89,00
28/03/01	4557936	MAS	N	F	19	1025	5,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,03	10,79	0,27	5,08	11,00	0,44	0,22	980,00	0,04	103,00	127,00
30/03/01	1792369	NRO	N	F	58	1015	7,00	2,00	2,00	ausente	ausente	0,04	4,52	0,88	4,02	4,18	0,37	0,18	710,00	0,03	108,00	266,00
02/04/01	6876621	MEHF	N	F	36	1025	5,00	3,00	1,00	ausente	ausente	0,08	8,49	0,94	7,38	8,07	0,86	0,95	1700,00	0,03	70,00	66,00
18/04/01	6369872	GIBS	N	F	18	1025	5,50	12,00	2,00	ausente	ausente	0,07	6,65	1,05	4,00	23,00	0,60	3,45	1100,00	0,07	110,00	65,00
23/04/01	6289769	LCXS	N	F	31	1020	5,00	20,00	100,00	ausente	ausente	0,26	10,55	2,46	33,60	83,80	3,18	7,94	1240,00	0,31	96,00	80,00
02/05/01	3457620	LSQ	N	F	31	1015	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,00	8,29	0,36	8,42	3,89	1,01	0,46	1260,00	0,05	100,00	109,00
04/06/01	6403602	CMP	N	F	18	1030	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,09	21,28	0,42	7,43	11,70	0,34	0,30	2210,00	0,02	168,00	82,00
27/06/01	4978035	SAR	N	F	40	1025	5,00	1,00	15,00	granulofos	ausente	0,09	29,72	0,66	10,00	9,36	0,53	0,51	1640,00	0,02	72,00	94,00
30/07/01	4628151	ISS	N	F	30	1020	5,50	3,00	23,00	ausente	ausente	0,06	3,15	1,90	9,22	2,90	2,92	0,31	2160,00	0,02	84,00	62,00
10/08/01	5638129	AMVR	N	F	53	1020	8,00	12,00	1,00	ausente	ausente	0,03	8,30	0,35	4,00	2,60	0,73	0,47	1180,00	0,17	50,00	101,00
22/08/01	2833821	MAN	N	F	27	1020	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,05	9,86	0,50	6,43	7,10	0,65	1,14	4940,00	0,00	70,00	64,00
13/09/01	4161125	GCSC	N	F	48	1015	8,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,02	2,46	0,81	4,00	2,19	1,62	0,89	2090,00	0,06	82,00	56,00
28/09/01	2503347	IMFM	N	F	42	1025	5,00	7,00	1,00	ausente	ausente	0,06	17,95	0,33	12,30	6,77	0,68	0,37	920,00	0,05	118,00	176,00
08/11/00	6393922	AAS	S	F	19	1020	5,00	6,00	20,00	ausente	codicilos	0,09	14,53	0,61	4,90	9,70	0,27	0,66	1360,00	0,05	134,00	89,00
04/12/00	2425545	ACV	S	M	33	1030	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,09	23,35	0,51	9,49	13,30	0,40	0,36	1480,00	0,03	87,00	97,00
03/01/01	6716994	NPM	S	M	19	1015	7,00	2,00	2,00	ausente	ausente	0,04	11,36	0,33	5,33	5,67	0,46	0,49	1480,00	0,06	109,00	86,00
15/01/01	1933225	NDSF	S	F	43	1015	5,50	1,00	4,00	ausente	ausente	0,03	5,35	0,56	4,49	4,56	0,85	0,85	1700,00	0,07	138,00	81,00
02/02/01	3183340	ELB	S	F	23	1010	6,50	2,00	9,00	ausente	ausente	0,07	20,14	0,34	5,16	14,10	0,25	0,70	580,00	0,00	19,00	48,00
16/02/01	5469308	GMT	S	F	23	1025	6,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,07	13,52	0,51	6,47	13,10	0,47	0,96	810,00	0,06	71,00	110,00
23/04/01	5962510	FAIS	S	F	24	1025	5,00	1,00	2,00	ausente	ausente	0,50	9,53	5,24	11,80	303,00	1,23	31,79	900,00	1,23	136,00	135,00
25/04/01	6221333	MNRVS	S	F	40	1015	5,50	1,00	6,00	ausente	ausente	0,04	6,97	0,57	4,85	5,57	0,69	0,79	1070,00	0,05	76,00	112,00
07/05/01	2326511	NFLS	S	F	31	1010	5,00	5,00	1,00	ausente	codicilos	0,02	5,74	0,34	4,80	2,90	0,69	0,34	2340,00	0,05	81,00	46,00
09/05/01	6201610	CDR	S	F	33	1020	5,00	1,00	5,00	ausente	ausente	0,08	7,92	1,04	7,33	8,24	0,96	1,08	3600,00	0,11	102,00	33,60
18/05/01	4453865	RAIB	S	F	34	1015	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,06	6,44	0,93	4,53	33,60	0,70	5,21	1100,00	0,07	111,00	110,00
18/05/01	5149441	MPCS	S	F	23	1020	5,00	1,00	72,00	ausente	ausente	0,09	7,96	0,95	7,96	31,60	0,84	3,34	2280,00	0,07	95,00	45,00
		NA - não analisado																				
		N - N/A (G1)																				
		S - Sím (G1)																				

COLETA 4

DATA	HC	NOME	NEGRITE	SEXO	IDADE	DIAS	pH	HEM	LEUC	CILINDROS	DE	PROT	CREAUR	PROTEIN	AIM	MAIB	AIM/CREA	MAIB/CREA	VOLUME24	EXC/PROT 24	CL/CA/CREA	CREA/24
2901/01	6210025	SAMP	N	F	38	1025	6,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,05	9,60	0,52	4,00	3,24	0,41	0,33	2860,00	0,03	68,00	27,00
2901/01	2321688	SFS	N	F	10	1020	6,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,01	9,41	0,10	6,34	5,11	0,67	0,56	1420,00	0,10	95,00	44,00
0203/01	1719860	NILO	N	F	37	1015	6,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,07	9,25	0,73	4,82	19,90	0,84	2,15	880,00	0,08	126,00	143,00
0203/01	6707452	MRMP	N	F	35	1015	7,00	2,00	2,00	ausente	ausente	0,18	5,84	3,08	4,82	102,00	0,82	17,46	1500,00	0,21	104,00	76,00
0903/01	4743244	AT	N	M	54	1020	5,50	5,00	5,00	ausente	codicilios	0,02	11,20	0,17	5,02	7,19	0,44	0,64	2860,00	0,00	104,00	68,00
1303/01	5322346	AVVD	N	M	18	1020	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,06	8,84	0,67	5,72	16,90	0,64	1,23	1060,00	0,03	113,00	130,00
2303/01	4233938	RARP	N	F	21	1025	5,00	3,00	3,00	ausente	ausente	0,06	22,96	0,26	7,29	11,50	0,31	0,50	500,00	0,03	96,00	107,00
02/04/01	3422291	DC	N	F	26	1015	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,02	7,99	0,28	4,00	2,24	0,57	0,32	1894,00	0,04	110,00	85,00
23/04/01	5817549	RL	N	F	26	1005	6,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,03	3,39	0,88	4,05	2,59	1,19	0,76	750,00	0,09	96,00	173,00
02/05/01	6198530	EAB	N	F	35	1015	7,00	1,00	3,00	ausente	ausente	0,05	10,86	0,46	6,53	28,50	0,69	2,62	1000,00	0,06	79,00	121,00
03/05/01	6656033	KRC	N	F	23	1020	7,00	1,00	3,00	ausente	ausente	4,45	20,34	21,87	47,90	3300,00	2,35	162,24	1050,00	2,29	139,00	134,00
21/05/01	1777797	ACOS	N	F	35	1015	5,50	1,00	1,00	ausente	ausente	0,06	5,01	1,19	4,00	10,50	0,79	2,09	2200,00	0,02	96,00	50,00
01/06/01	6201547	ERR	N	F	29	1015	5,50	1,00	3,00	ausente	ausente	0,08	6,85	0,31	6,71	3,38	0,97	0,49	1420,00	0,01	63,00	67,00
29/05/01	6828696	DXP	N	F	49	1030	8,00	1,00	1,00	bilhacos	ausente	0,04	12,87	0,11	5,19	6,27	0,40	0,48	2400,00	0,02	84,00	40,00
29/05/01	2326167	EARS	N	F	43	1015	8,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,05	5,96	0,83	5,75	2,00	0,96	0,33	2780,00	0,06	105,00	48,00
19/06/01	5891399	SAG	N	F	20	1020	5,50	2,00	2,00	ausente	ausente	0,01	8,35	0,11	4,00	3,18	0,47	0,38	1780,00	0,04	91,00	86,00
03/07/01	6308772	GTS	N	F	18	1015	6,00	1,00	4,00	ausente	ausente	0,02	3,56	0,56	4,00	2,34	1,12	0,65	530,00	0,01	92,00	97,00
08/07/01	6627612	EVTR	N	F	37	1020	5,00	75,00	1,00	ausente	ausente	0,08	14,36	0,55	4,43	10,60	0,30	0,73	1180,00	0,18	83,00	78,00
08/08/01	3170236	MLB	N	F	43	1020	5,50	4,00	3,00	ausente	ausente	0,24	21,87	1,09	17,10	10,60	0,78	0,49	890,00	0,05	82,00	139,00
04/09/01	1975769	MRCP	N	F	37	1015	7,00	3,00	16,00	ausente	ausente	0,14	14,72	0,27	13,10	16,40	0,80	1,11	1280,00	0,06	94,00	108,00
06/09/01	1792369	NRCO	N	F	58	1015	7,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,02	4,99	0,40	4,00	9,12	0,88	1,82	860,00	0,03	61,00	85,00
17/09/01	5977711	MLDO	N	F	33	1025	5,50	3,00	4,00	ausente	ausente	0,05	15,61	0,32	7,41	13,40	0,47	0,65	2460,00	0,02	73,00	58,00
24/09/01	3437620	LSD	N	F	31	1020	8,00	2,00	6,00	ausente	ausente	0,03	10,21	0,29	7,35	6,69	0,71	0,63	1160,00	0,00	119,00	132,00
24/09/01	6605602	CAP	N	F	18	1025	5,50	1,00	3,00	ausente	ausente	0,01	11,96	0,68	4,00	5,54	0,33	0,46	1800,00	0,03	93,30	104,00
26/09/01	6876631	MHTP	N	F	36	1010	6,50	1,00	2,00	ausente	ausente	0,02	4,40	0,45	4,43	19,80	1,90	4,50	1780,00	0,11	67,00	39,00
12/10/01	573784	SFS	N	F	40	1025	5,00	3,00	3,00	ausente	ausente	0,04	25,41	0,15	7,40	8,35	0,29	0,32	1940,00	0,01	80,00	106,00
19/10/01	2833821	MAN	N	F	27	1020	5,50	3,00	3,00	ausente	ausente	0,19	11,13	1,70	28,80	20,50	2,38	1,84	2120,00	0,06	92,00	42,00
29/10/01	4973935	SAR	N	F	32	1015	7,00	2,00	41,00	ausente	ausente	0,10	3,92	2,35	10,80	3,83	2,75	0,97	1800,00	0,09	67,00	68,00
31/12/01	3410729	OPC	N	F	43	1020	5,50	1,00	6,00	ausente	ausente	0,06	16,32	0,36	16,90	11,80	1,38	0,98	1640,00	0,06	86,00	72,00
19/12/01	5632129	AMVZ	N	F	53	1020	5,00	3,00	1,00	ausente	ausente	0,02	4,68	0,42	4,00	2,76	0,85	0,58	4600,00	0,09	89,00	25,00
04/01/02	2203347	EAPM	N	F	49	1015	7,00	1,00	3,00	ausente	ausente	0,06	12,16	0,49	16,90	11,80	1,38	0,97	1640,00	0,09	86,00	80,00
18/03/02	457926	M.A.S	N	F	42	1030	5,50	2,00	3,00	filinos	ausente	0,07	13,14	0,53	6,16	7,01	0,46	0,53	540,00	0,03	86,00	209,00
06/02/01	639322	ALAS	N	F	19	1025	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,04	15,34	0,26	4,00	5,19	0,26	0,33	710,00	0,01	83,00	147,00
16/04/01	2425245	ACV	S	M	33	1025	5,50	23,00	1,00	ausente	ausente	0,04	14,40	0,27	4,80	14,30	0,27	0,99	1980,00	0,04	NA	NA
20/04/01	6716998	MPM	S	F	19	1015	7,00	1,00	17,00	ausente	ausente	0,04	4,72	0,21	6,61	5,37	0,94	0,58	1720,00	0,02	85,00	92,00
21/05/01	5962510	NDSP	S	F	43	1020	5,50	1,00	5,00	ausente	ausente	0,06	10,46	0,37	4,00	5,31	0,84	1,11	1200,00	0,05	104,00	107,00
17/07/01	6422193	MOMVS	S	F	24	1020	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,03	10,63	0,28	5,25	15,60	0,56	1,49	1660,00	0,02	124,00	90,00
06/08/01	5469308	CMT	S	F	40	1030	5,50	1,00	5,00	ausente	ausente	0,03	7,11	0,42	6,29	4,43	0,88	2,97	990,00	0,02	124,00	115,00
12/09/01	2326511	NEL3	S	F	21	1030	5,00	1,00	1,00	ausente	ausente	0,11	21,60	0,50	11,20	29,80	0,51	1,37	695,00	0,02	67,00	104,00
25/09/01	4433865	IGMB	S	F	31	1015	8,00	3,00	3,00	ausente	ausente	0,02	4,84	0,41	4,66	2,82	0,96	0,38	600,00	0,03	72,00	64,00
26/09/01	6201610	CJDR	S	F	34	1020	5,50	1,00	9,00	ausente	ausente	0,04	9,14	0,43	4,90	26,20	0,43	2,86	1620,00	0,06	140,00	156,00
12/11/01	5149441	MPCS	S	F	23	1020	6,00	1,00	100,00	ausente	ausente	0,02	7,65	0,28	5,87	4,99	0,83	0,70	1820,00	0,09	107,00	69,00
											0,56	8,11	6,90	51,40	91,30	6,33	11,33	1460,00	0,42	98,00	53,00	

NA - não emilhado
N - Não (G1)
S - Sim (G1)

ANEXO IX – Valores de referência para as análises laboratoriais.

ANÁLISE	VALOR DE REFERÊNCIA
Leucócitos	4,0 - 10,0 x 10 ³ / mm ³
Hemoglobina	H= 14 – 18 mg/dl M= 12 – 16 mg/dl
Hematócrito	H= 42% – 52% M= 37% – 47%
Plaquetas	150 – 400 x 10 ³ / mm ³
Linfócitos	1,5 – 4,0 x 10 ³ / mm ³
VHS	H= até 10mm M= até 14mm
Anti-DNA	< 1/10
APO A –1	M= 101 a 199mg/dl H= 94 a 178mg/dl
APO B	M= 49 a 103mg/dl H= 52 A 109mg/dl
LPA	< 30 mg / dl
Creatinina	H= até 1,1 mg/dl M= até 1,3 mg/dl
Colesterol total	Desejável < 200mg/dl
HDL – col	Desejável ≥ 40mg/dl
LDL – col	Ótimo < 100mg/dl
Triglicérides	Desejável ≤ 150mg/dl
PROT / CREA	Até 23,0mg/mmol
A ₁ M / CREATININA	Até 1,6 mg/mmol
MALB / CREA	Até 2,6 mg/mmol
Clearance de creatinina	M= 72 a 110 ml/min/1,73m ² sc H= 94 a 140 ml/min/1,73m ² sc
Proteinúria de 24h	Até 0,15 g/24h
Leucócitos na urina	Até 5/campo
Hemácias na urina	Até 5/campo
Dismorfismo eritrocitário	Ausente

ANEXO X

URINARY ALBUMIN AND ALPHA 1 MICROGLOBULIN EXCRETIONS ARE NOT RELATED TO ACTIVE DISEASE INDEX AND OTHER HEMATOLOGICAL, LIPID OR URINARY ABNORMALITIES IN BRAZILIAN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Running title: Urinary protein excretion in lupus patients

Maria de Fatima Lino Coelho¹; Paula Virginia Bottini¹; Manoel de Barros Bértolo²; Ibsen Bellini Coimbra²; Lilian Tereza Lavras Costallat², Célia Regina Garlipp¹

Department of Clinical Pathology¹, Department of Internal Medicine/Rheumatology Unit², Faculty of Medical Sciences – State University of Campinas - Campinas, SP, Brazil

Correspondence to

CR Garlipp

Clinical Pathology Department

Faculty of Medical Sciences

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

P.O. BOX 6111

CEP 13083-970, Campinas, São Paulo, Brazil

Fax: 55-19-3788-7510

e-mail: garlipp@hc.unicamp.br

SUMMARY

This study was performed to evaluate whether the urinary protein excretion profile in systemic lupus erythematosus (SLE) patients could predict the development of lupus nephritis and their possible relationship with active disease index and other lipid, urinary or hematological abnormalities. Forty seven patients divided into Group I (GI) with 35 patients without history of lupus nephritis and Group II (GII) with 12 patients with history of nephritis were studied during a year period. Random urine samples, 24-hour urine collection and 12-hour fasting blood samples were collected. Laboratory studies included: hemogram, platelet count, erythrocyte sedimentation rate, anti-dsDNA antibodies, lipid profiles, creatinine clearance, total urine protein, routine urine analysis (including dysmorphic erythrocytes), urinary albumin/creatinine (MALB/CREA) and alpha-1-microglobulin/creatinine (A1M/CREA). Altered excretions of MALB/CREA (23% GI; 25% GII) and A1M/CREA (17% GI; 8% GII) showed no significant differences between the Groups ($p>0.05$). The same was observed for the other analyzed parameters. Anti-dsDNA and altered lipid profiles were not associated with MALB/CREA ($p>0.05$). There was a tendency of a correlation between creatinine clearance and MALB/CREA ($p=0.0774$). Although altered excretions of MALB and A1M were frequent in SLE it seems to be due to the daily excretion variability of these proteins.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, urinary alpha-1-microglobulin, urinary albumin, dislipidemia, hematological features*

INTRODUCTION

Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is frequent although the evolution of renal function abnormalities is not completely elucidated. Morphological renal changes are present in virtually all patients, as 40% to 75% develop clinical renal disease^{1,2}. Lupus nephritis is an important cause of mortality and morbidity of the disease. Consequently, the major topic of investigations focus on the diagnosis, treatment and prognosis of this condition. However, there are few studies about the early diagnosis and management of incipient lupus nephritis²⁻⁴.

It is well known that in high risk developing nephropathy diseases, such as diabetes mellitus⁵, essential hypertension⁶, rheumatoid arthritis⁷ and systemic sclerosis⁸, an increase in the albumin urinary excretion (UAE) rate (microalbuminuria) prior the detection of proteinuria is detected. Microalbuminuria, is an early sign of vascular damage and has been recognized as an important risk factor of coronary artery disease (CAD) in patients with diabetes mellitus and in general population. Also, microalbuminuria is associated with other metabolic and haemodynamic abnormalities, including atherogenic lipid profile, hyperuricaemia, impaired glucose tolerance and altered diurnal blood pressure⁶.

Cross-sectional studies have demonstrated an abnormal excretion of urinary albumin in SLE patients without clinical renal disease but did not correlate it with renal histology or predict the subsequent development of clinical nephritis^{4,9,10}. Besides it is not known whether microalbuminuria may predict the development of atheromatous disease in these patients¹¹.

Tubular dysfunction has also been reported in SLE patients^{12,13}, although the occurrence of renal tubular damage in the absence of glomerular lesions seems to be rare¹⁴. SESSO et al,¹² suggested that urinary retinol binding protein (RBP), a sensitive marker of proximal tubular dysfunction, is a marker of lupus nephritis activity and may be useful in clinical practice. However, the laboratory measures of urinary RBP have shown lower sensibility, predictive negative value and efficiency despite a high specificity. The comparison between urinary RBP and urinary alpha-1-microglobulin, an other marker of tubular damage, showed the latter as a better discriminator in our laboratory¹⁵.

Hematological, biochemical and urinary abnormalities are frequently reported in studies involving SLE patients. There are still limited data involving the relationship between urinary protein excretion profile and hematological or biochemical abnormalities involving our population.

Considering that, the aim of this study was to evaluate the urinary protein excretion profile in SLE patients with and without history of renal disease and its probable correlation with renal function and hematological and lipid profiles abnormalities, during a year period.

PATIENTS and METHODS

Study population

Forty seven patients with systemic lupus erythematosus (SLE) , according to the revised American Rheumatology Association (ARA) criteria¹⁶, were asked to participate in the study. All of them were followed at the outpatient Rheumatology Unit, University Hospital, State University of Campinas, São Paulo, Brazil. Forty four women and 3 men with ages varying from 10 to 58 years were enrolled. The mean time of the disease was 7.2 years (12 to 21.6 months). Ninety three percent (n=44) of the patients were on 5 to 30 mg/kg/day of corticosteroids (prednisone and prednisolone). Other drugs such as azathioprin, chloroquine, ranitidin, marevan, dapson, ditiazen, celecoxib, D3 vitamin and calcium carbonate were also noted and were not considered exclusion for this study.

Patients were divided in two groups:

GROUP I : Thirty-five patients (33 female and 2 male) with ages varying from 10 to 58 years without history of lupus nephritis and without clinical and laboratory evidences of renal disease.

GROUP II : Twelve patients (11 female and 1 male) with ages varying from 19 to 43 years with history of lupus nephritis, without renal clinical and laboratory evidence of renal disease at least three months before the study.

The laboratory parameters used to evaluate renal disease were urine sediment, 24 hour proteinuria, serum antibodies to DNA and serum creatinine. All the patients, at the time of the selection, had normal urine sediment, serum creatinine levels below 1.2 mg/dl and less than 0.15 g/24h of proteinuria.

Exclusion criteria. Patients with clinical and laboratory evidences of renal disease in the last three months prior to the study; history and/or clinical evidence of renal disease originated from other pathologies; fever, high blood pressure, infections, pregnancy, diabetes mellitus as well as the use of non-hormonal anti-inflammatory drugs were excluded from the study.

This study was by The Faculty of Medical Sciences Ethics Committee (protocol number 33/2000) and all patients provided written, informed consent.

During the study, a follow-up protocol of the lupus patients consisted of clinical and laboratory evaluations as follows:

Clinical Evaluation - consisted of physical examination, disease activity, drug therapy, blood pressure, weight and height and the exclusion criteria evaluations.

Laboratory Evaluation

During a one year period, random urine samples (second morning urine obtained at least 2 hours after the last voiding), 24-hour urine collection and blood samples (keeping twelve hours fasting period) were collected from all patients. This procedure was repeated 4 times for all subjects with an interval of 3 months between each collection. At the end of the study, 44 patients have completed all of the scheduled laboratory collections and 47 performed three of them. All patients were in their normal diet.

Blood samples

The laboratory blood studies included hemogram and platelet count (Pentra 120 - ABX e SE 9000 Sysmex – Roche), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (SEDI System R – Becton Dickinson), determination of anti-dsDNA antibodies (Crithidia luciliae immunofluorescence test), serum determinations of glucose, creatinine, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol

(LDL), (automated enzymatic-colorimetric methods, Hitachi, Roche), lipoprotein a, apolipoproteins A1 and B (nephelometry Array System[®] - Beckman).

24-hour Urine Collection

Timed urine collection was applied in order to assess renal function through creatinine clearance (automated Jaffé method for urine creatinine – Cobas Mira Plus[®] - Roche) and total proteinuria (automated enzymatic – colorimetric using pirogallol red method - Cobas Mira Plus[®] - Roche) methods.

Urine Samples

Urine samples were centrifuged. The supernatant was separated for protein and creatinine dosages and the remainder was frozen (-20⁰C) for posterior measures of specific proteins. The obtained sediment was used for the urinary sediment analysis (bright field with results expressed as cells/hpf) with search for dysmorphic erythrocytes (phase contrast microscopy).

The chemical analysis, including the screening for proteinuria, was performed using urinary reagent strips with automated readings (Combur 10M – Supertron[®], Roche). Total protein (PROT, in mg/dl) and creatinine (CREA, in mmol/l and in mg/dl) concentrations were assessed on a Cobas-Mira[®] Plus analyzer (Roche), using the pirogallol red and the modified Jaffé rate methods, respectively. Creatinine measures were applied to establish the specific proteins/creatinine ratios. Within at maximum 15 days, the frozen urine supernatants were thaw and after being homogenized (vortex) and re-centrifuged, microalbumin (MA, mg/l) and alpha-1-microglobulin (A1M, mg/l) were determined by nephelometry with monoclonal antibodies (Array[®] 360 System-Beckman). The results were expressed as mg/l and as protein/creatinine ratios obtained by dividing each protein concentration by the creatinine concentration (in mg/mmol for MA/CREA, A1M/CREA and PROT/CREA).

Statistical Analysis All data were expressed as mean \pm SD. Since there were numerous variables to be taken into account in the analysis, frequency tables for categorical data and measures of position and dispersion for continuous variables were preliminary used for descriptive analysis. To compare proportions between groups, chi-square Test and

a Fisher's exact test were applied when necessary. Mann-Whitney's Test was used to compare continuous measures between two independent groups and linear regression analysis was applied to verify the agreement between two continuous measures. The influence of the variables over the protein measures determined during four collections, was evaluated by the Generalized Estimation Equations method¹⁷ as it is the most appropriated to analyze repeated measures over a period of time. Statistical significance level was defined as $\alpha = 0.05$.

RESULTS

There were no significant differences between the studied groups in relation to age, gender and race. All patients presented glucose levels within the reference limits for the applied methodology.

Antibodies to native DNA (anti-dsDNA)

Five patients (14,3%) from Group I (without history of nephritis) presented a positive anti-dsDNA, at least in one phase of the study in contrast with Group II where only one patient showed this result. No significant difference was found between these groups ($p=1.000$) concerning this test. Table 1 illustrates the frequencies of anti-dsDNA observed in SLE patients with and without history of nephritis in a period of 12 months.

Hemogram, Platelet count and Erythrocyte Sedimentation Rate

In relation to hematological analysis, patients from Group I presented a higher frequency of alterations in the hemogram and erythrocyte sedimentation rate (ESR) evaluations whereas reduced platelet count was more frequent between patients from Group II. These results showed no significant difference between these groups ($p > 0.05$). Table 2 shows the frequencies of hematological alterations observed in SLE patients with and without history of nephritis in a period of 12 months.

Biochemical Analysis

Serum creatinine within the reference limits were observed in all patients but two being one of these with a transitory raise in one of the collections and the other presented this feature in two alternates collections.

Lipid, lipoproteic and apolipoproteic profiles were observed in varied frequencies at least in one of the collections. The frequencies observed for lipid and lipoproteic raised levels were triglycerides 13%; total cholesterol 30%; HDL-cholesterol 25.5%; VLDL-cholesterol 19% and LDL-cholesterol 30%. Statistical analysis showed no significant differences for triglycerides ($p=0.5579$), total cholesterol ($p=0.7034$), HDL-cholesterol ($p=0.2188$), VLDL-cholesterol ($p=0.2712$) and LDL-cholesterol ($p=0.6966$) levels between the studied groups.

Reduced serum levels of apolipoprotein A1 (Apo-A1) were observed in 11% of patients from Group I and in 17% of the patients from Group II. Increased levels of apolipoprotein B (Apo-B) and lipoprotein A (Lpa) were found at similar proportions in both groups as follows: Apo-B = 43% and Lpa = 40% for Group I and 42% for both parameters for Group II. The Fisher Exact Test revealed no significant differences between the studied groups for the levels of Apo-A1 ($p=1.000$), Apo-B ($p= 0.4069$) and Lpa ($p=1.000$). Table 3 shows the lipid, lipoproteic and apolipoproteic profiles observed in SLE patients with and without history of nephritis in a period of 12 months.

Urine Analysis

During the study, abnormal urine sediment was presented in 63.6% of the patients. Leukocyturia (leukocytes count $> 5/hpf$) was the most frequent in all of the collections and ranged from 12.1% to 20.6% in Group I and from 33.3% to 36.3% in Group II. The frequency of hematuria (red blood cell count $> 5/hpf$) in Group I varied between 3.0% to 8.6% and in Group II this alteration ranged from 8.3% to 16.6%. Isolated hematuria found at least in one collection, was observed in 6 subjects from Group I being 33% of them of glomerular origin (positive erythrocyte dysmorphism). In this group, one patient presented at first collection an isolated glomerular hematuria and later showed a non-glomerular hematuria pattern associated with an important leukocyturia. On the other

hand, 3 cases of isolated hematuria were observed in Group II being two of them of glomerular origin.

Urinary Protein Profiles

For the urine protein analysis, reference values for PROT/CREA, MALB/CREA and A1M/CREA ratios were previously established in our laboratory as: Prot/CREA $\leq 2.3\text{mg.mmol}^{-1}$; MALB/CREA $\leq 2,6 \text{ mg.mmol}^{-1}$; A1M/CREA $\leq 1.6 \text{ mg.mmol}^{-1}$.

Altered PROT/CREA ratios were observed in 17% of the patients of Group I and in 25% of the patients from Group II. Related to specific urinary protein measures, alpha-1-microglobulin/creatinine (A1M/CREA) elevated ratios were observed in 17% of the patients from Group I while in Group II only one patient showed this picture in the fourth collection. On the other hand, altered urinary MALB/CREA ratios were observed in similar proportions in both groups that is 23% in Group I and 25% in Group II. In this later group two patients presented elevated urinary albumin excretion ratios during all the study and in Group I one patient presented this characteristic during three collections.

During all the study, the comparison of A1M/CREA and MALB/CREA excretion ratios between the studied groups showed no significant difference (Fisher Exact Test, $p>0.05$). Table 4 shows the urinary excretion profiles observed in SLE patients during the study and Figure 1 shows the frequencies of altered urinary A1M/CREA and MALB/CREA excretion ratios observed in lupus patients during 12 months period.

Creatinine Clearance

Reduced creatinine clearance was observed in 31.4% and in 16.7% of the patients from Group I and II, respectively. Two patients from Group I and one subject from Group II presented these alterations in four and three collections, respectively. The statistical analysis (Chi -Square Test) for this variable showed no significant difference ($p=0.93151$) between the studied groups. The obtained values for this parameter during the study are showed in Table V.

Through appropriate statistic analysis (Generalized Estimation Equations method) one could observe that creatinine clearance did not vary during a period of time although it was possible to verify a tendency of a correlation between this parameter and urinary albumin excretion ($p=0.0774$).

At last, we could also observed that anti-dsDNA and lipid profiles parameters were not associate with urinary albumin excretion ($p>0.05$) despite its variability during the study.

DISCUSSION

This study was performed to evaluate whether the excretion of specific urinary proteins could predict the development of lupus nephritis and their possible relationship with active disease index and other lipid, urinary or hematological abnormalities.

The distribution of our casuistic was similar to that observed in other studies¹⁸⁻²⁰ with prevalence of female (93.6%) and younger subjects (mean age of 32 years). The majority of the studied patients were from Caucasoid origin which was in accordance with other studies performed in the same geographic region (Southeast of Brazil, SATO et al,^{20,21}. The disease duration for all the patients was over 12 months (mean 7.2 years).

The deposition of immune-complexes containing anti-dsDNA antibodies over the glomerular basement membrane is strongly correlated with active lupus nephritis²² besides that, elevated titles of anti-dsDNA antibodies show high specificity for nephritis and hemolytic anemia²³. According to the literature, the frequency of positive anti-dsDNA vary from 14% to 71%^{4,20,24-29}. In our study, this frequency was 15.6% among patients without previous nephritis and none of them developed clinical or laboratorial nephritis during the one-year follow-up. Only one subject with previous nephritis had positive anti-dsDNA. This low frequency is probably due to the use of corticoid therapy.

Hematological manifestations in SLE patients are common and, as confirmed by our study, the most frequent of them include reduced platelet count, neutropenia, lymphopenia and anemia^{18,28,30-35}. Normally these abnormalities are attributed to peripheral

destruction by circulating antibodies of the blood elements although bone marrow may be a target organ in the disease^{20,36}.

Raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a frequent finding in SLE and despite being a non specific finding, it may be useful in the follow-up of the disease's activity^{23,37}. In our study, elevated ESR was observed in 63% of the patients at least in one collection and 28% of these patients presented this condition during all the study.

Altered lipid profiles is a common occurrence in SLE compared to the normal population due to exacerbations of disease and renal involvement. Raised serum levels of cholesterol and LDL-cholesterol are risk factors for coronary artery disease (CAD) while elevated levels of HDL-cholesterol are inversely related to cardiovascular risk in both sexes³⁸. However, these profiles underestimate the effects of SLE on lipids as many of the agents used to treat the disease have independent effects on lipids³⁹. A study suggested that SLE patients have a lipid profile abnormality which is aggravated by disease activity and that this abnormality may reside in a defect of VLDL metabolism⁴⁰. We have not observed significant differences between the studied groups in relation to lipid profiles although elevated levels of total cholesterol were more prevalent between patients with history of nephritis (25%). In relation to VLDL-cholesterol we found that 19% of the patients without active disease presented elevated serum levels of this parameter. Also we observed that within the patients with a positive anti-dsDNA only one presented a low level of HDL-cholesterol, at the first collection. The frequencies for total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides we found are different from that observed by others^{40,41,42}.

The role of lipoprotein (a) (Lpa) as a risk factor for atherosclerosis in SLE patients is unclear but this particle plays a significant role in atherogenesis in other areas of the vasculature³⁹. In our study, 41% of the patients presented raised levels of Lpa in contrast with 21.2% observed by other authors⁴³.

The apolipoproteins A1 (apo-A1) and B (apo-B) are related to risk factors for coronary diseases. Several studies suggest that laboratory measures of Apo-A1 and Apo-B are better for define cardiovascular risk as they present lower analytical variations when compared to HDL-cholesterol and LDL-cholesterol, respectively⁴⁴⁻⁴⁸. The AMORIS

STUDY⁴⁹ defined elevated levels of Apo-B and lower levels of Apo-A1 as independent predictors of CAD, even in patients with low LDL-cholesterol.

In our study 11% of the patients from Group I and 17% of Group II presented low serum levels of Apo-A1 while raised levels of Apo-B were observed at similar proportions in both groups (Group 43% and Group II 42%). These results seem to reinforce the literature concern about the high risk for development of CAD in lupus patients and a careful follow-up of lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles is of great importance to prevent atherosclerotic lesions and coronary events.

Isolated hematuria or sterile leukocyturia found in a routine clinical assessment often presents a clinical dilemma for the treating physician. The appearance of hematuria, sterile leukocyturia in the presence of proteinuria, suggests glomerular disease⁵⁰. However this diagnostic approach may not be appropriate in SLE patients^{51,52}.

Abnormal urinary sediment (hematuria, sterile leukocyturia and casts) is predictive of significant renal disease (proteinuria and raised serum creatinine levels)⁵³ and the presence of hematuria is an independent predictor of mortality in SLE⁵⁴.

Hematuria is the only renal manifestation incorporated into the Lupus Activity Criteria Count (LACC), as it was noted to be highly associated with active SLE⁵⁵. Isolated hematuria or sterile leukocyturia are probably attributable to lupus nephritis, being associated to renal or non-renal active disease, even in the absence of proteinuria, cellular casts or renal tubular cells⁵⁶. Additionally, these manifestations suggest that isolated hematuria or sterile leukocyturia are manifestations of active lupus disease and thus the inclusion of these parameters as independent features of disease activity should be considered in the disease activity index (SLEDAI).

In the present study, leukocyturia was the most frequent abnormality observed in the urine sediment but we were unable to define leukocyturia as sterile or not once urine cultures were not performed. Isolated hematuria of glomerular origin was observed in 33% of the patients from Group I and in 2 cases in Group II. One patient from Group I presented at first collection, an isolated glomerular hematuria and later showed a non-glomerular hematuria pattern associated with an important leukocyturia. It is important to notice that the identification of hematuria origin through erythrocyte dysmorphism is not observed in

the majority of the studies. The observation of dysmorphic erythrocytes, particularly acanthocytes, shows high specificity for the renal etiology of the hematuria⁵⁶.

According to previous study⁵⁷, is our opinion that in urine samples with hematuria, the search for dysmorphic erythrocytes is an important tool for the diagnosis of glomerulopathies. This procedure certainly prevents extensive, invasive and high costs urological investigations.

Microalbuminuria (MAU) is a sign of early vascular damage and has been recognized as an important risk factor associated to coronary artery disease⁵⁸. In SLE patients MAU did not correlate with renal histology or predict the subsequent development of clinical nephritis^{4,10} and it is not known whether it may predict the development of atheromatous disease in these patients as in other patient groups. As observed before we did not find a correlation between MAU and the development of lupus nephritis. The frequencies of microalbuminuria (MALB/CREA ratio) were similar for the both analyzed groups (23% and 25% respectively for Group I and Group II, $p=0.1560$). Two patients from Group II showed altered MALB/CREA excretion during all the study and one patient from Group I presented this alteration in three consecutive collections. One patient from Group I, with normal excretion of urinary albumin, developed lupus nephritis between third and fourth collections.

In relation to alpha-1-microglobulin excretion (A1M/CREA ratio) 17% of the subjects from Group I presented this profile while only one patient from Group II showed an abnormal excretion of this specific protein in the fourth collection. Despite these results, there was no significant difference between the both groups ($p=1.000$).

Additionally, the comparison of MALB/CREA and A1M/CREA showed no significant differences between the studied groups and within the four collections performed ($p>0.05$).

This study also showed that MALB/CREA was not associated with any significant differences in any of the lipid parameters measured and with anti-dsDNA antibodies despite the variability in the excretion of this protein during the study. These results are in accordance with previous studies^{4,11}. In relation to creatinine clearance we observed a tendency of correlation between this parameter and MALB/CREA ($p=0.0774$).

Although renal tubular dysfunction has been frequently described in SLE patients, there are few references about urinary markers of tubular dysfunction in SLE¹². It has been suggested¹² that urinary retinol-binding protein (RBP) is a marker of lupus nephritis activity that may be useful in clinical practice. Although there are not studies on lupus patients applying A1M analysis as a tubular marker, our experience showed that this protein has an excellent laboratory performance¹⁵. However, our results did not show the possibility to use in clinical practice, a specific urinary protein as a marker of tubular dysfunction in SLE patients.

Our results did not show a correlation between the excretion of glomerular and tubular urinary protein markers and active disease index and other hematological, lipid and urinary abnormalities in the studied SLE patients. It is important to notice that in this study glomerular and tubular proteins were assayed applying random urine samples. As shown in the literature, the use of isolated urine samples as screening tests have limitations⁵⁹⁻⁶¹ mostly based on biological variation of protein excretion. As demonstrated before⁶¹ a single negative result does not exclude disease as the biological variation shown by individuals with abnormal concentrations of albumin is large. Despite this bias, our observations agreed with other studies and more investigations are necessary to early detect lupus nephritis.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Marco Antonio Moda and Suzi Helena Afaz Medical Technologists, for laboratory assistance. This research was supported by CAPES and FAEP/UNICAMP.

REFERENCES

- 1 Hall FC & Wallport MJ. Systemic lupus erythematosus. *Med Int* 1994; **22**: 58-64.
- 2 Mahajan SK, Ordonnes NG, Feitelson PJ, Lim VS, Spargo BH, Katz AI. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. *Medicine* 1977; **56**: 493-501.
- 3 Cavallo T, Cameron WR, Lepenas D. Immuno-pathology of early and clinically silent lupus nephropathy. *Am J Clin Path* 1977; **87**: 1-17.
- 4 Valente de Almeida R, Carvalho JGR, Azevedo VF, et al. Microalbuminúria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. *Clinical Nephrology* 1999; **52**: 218-229.
- 5 Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Investigation* 1986; **9**: 85-95.
- 6 Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**(6): 973-995.
- 7 Pedersen LM, Nordin H, Svensson B, Bliddal H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; **54** (3): 189-192.
- 8 Dawnay A, Wilson AGT, Lamb E, Kirby JDT, Catell WR. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; **51** (3): 384-388.
- 9 Cottiero RA, Malaio MP, Levey AS. Glomerular filtration rate and urinary albumin excretion rate in systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1995; **69** (2): 140-146.
- 10 Battle-Gualda E, Martinez A C, Guerra RA, Pascual E. Urinary albumin excretion in patients with systemic lupus erythematosus without renal disease. *Ann Rheum Dis* 1997; **56**: 386-389.
- 11 Tam LS, Li EK, Benzie IF, et al. Metabolic abnormalities associated with microalbuminuria systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford) 2001; **40**: 1193-1194 (letter).

- 12 Sesso R, Rettori R, Nishida S, Sato E, Ajzen H, Pereira AB. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. *Nephrol Dial Transplant* 1994; **9**: 367-371.
- 13 Guy JM, Brammah TB, Holt L, et al. Urinary excretion of albumin and retinol binding protein in systemic lupus erythematosus. *Ann Clin Biochem* 1997; **34**: 668 -674.
- 14 Gur H, Kopolovic Y, Gross DJ. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: A follow-up of three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 1987; **46**: 617-23.
- 15 Bottini PV, Garlipp CR, Vaz MS, Moda MA. "Tubular dysfunction: diagnostic value of retinol-binding protein comparing to alpha-1-microglobulin" *Annals of the XX World Congress of Clinical Pathology* 1999; **69**.
- 16 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
- 17 Liang K & Zeger SL. Longitudinal Data analysis usong generalized linear models. *Biometrika* 1986; **73**(1): 13-22.
- 18 Dubois EL & Tuffanelli DL. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Am Med Assoc* 1964; **190**: 104.
- 19 Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects. In Mc Carty D (ed): *Arthritis and Allied conditions*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1989, pp 1022-1047.
- 20 Costallat LTL & Coimbra AMV. Lúpus eritematoso sistêmico : análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973 - 1992). *Rev Bras Reumatol* 1995; **35**:23-29.
- 21 Sato EI, Ferraz MB, Lourenzi VPM, Natour J, Ikedo F, Atra E. Estudo da reprodutibilidade do índice de atividade do LES. *Rev Bras Reumatol* 1991; **31**: 133-136.

- 22 Barland P & Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *Am J Med* 1996; **100** (2A suppl) : 16-23.
- 23 Moreira C & Gama GG. Diagnosis and treatment. In Caio M & Carvalho MAP. *Rheumatology*. Belo Horizonte, 2001, pp 423-447.
- 24 Urowitz MB & Gladman DD. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*: Mosby, 1998, pp 11.
- 25 Ahmed TA, Ikram N, Hussain T, et al. Clinical and laboratory features of systemic lupus erythematosus (SLE) in Pakistani patients. *J Pak Med assoc* 2002; **52** (1): 12-15.
- 26 Goldbarb M, Borbosa LSG, Lederman R et al. LES: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado – RJ. *Rev Bras Reumatol* 1981; **21**: 127-130.
- 27 Takayasu V, Bonfã E, Levy NM, Kumeda C, Daud RM, Cossermelli W. LES no idoso: características clínicas e laboratoriais. *Rev Hosp clín Fac Med São Paulo* 1992; **47**: 6-9.
- 28 Rocha MCBT, Teixeira SS, Bueno C, Vendramini MBG, Martinelli RP, Santiago MB. Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no estado da Bahia. *Rev Bras Reumatol* 2000; **40**: 221-229.
- 29 Santiago MB, Bueno C, Viana VST, Yoshinari NH, Cossermelli W, Oliveira RM. Anticorpos anticardiolipina em LES. *Rev Bras Reumatol* 1988; **28**: 37-42.
- 30 Budman DR & Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus – current concepts. *Ann Intern Med* 1977; **86**: 220.
- 31 Storel AAP, Costallat LTL, Cosata SCB, Coimbra IB. Causas e características da anemia em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev bras Reumatol* 2001; **41**: 15-20.
- 32 Gladman DD & Urowitz MB. S.L.E. Clinical features, Klippel JH & Dieppe PA. *Rheumatology*,. Ed Mosby: London, 1998, pp 1.1 – 1.18.
- 33 Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AF. Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus* 1999; **8**: 713-715.
- 34 Quismório FPJr. Hematologic and lymphoid abnormalities en systemic lupus erythematosus. Dubois. *Lupus*. Ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1997, pp 793-816.

- 35 Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; **33**: 291-437.
- 36 Lorand MI, Carvalho MA, Costallat LTL. Morfologie des Knochenmarks bei systemic lupus erythematoses. *Pathologie* 1994; **15**: 292-296.
- 37 Karadsheh MF, Nimri FA, Ajlouni YM, Dneibat EA, Karadsheh RF. The characteristics of I systemic lupus erythematosus. A study in a general hospital. *Saudi Med J* 2000; **21**(3): 282-286.
- 38 Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; **256**: 2835-2838.
- 39 Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; **9**: 194-201.
- 40 Borba EF & BONFÁ E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1997; **6**: 533-539.
- 41 Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatol* 1994; **21**: 1264-1267.
- 42 Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural History of Hypercholesterolemia in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Rheumatology* 1999; **26**(10): 2137-2143.
- 43 George J, Harats D, Gilburd B, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Atherosclerosis-related markers in systemic lupus erythematosus patients: The role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. *Lupus* 1999; **8**: 220-226.
- 44 Bachorik PS, Loveloy KI, Carroll MD, et al. Apolipoprotein B and A1 distribution in the United States, 1998-1991: results of the National Health and Nutrition Examination survey III (NHANES III). *Clin Chem* 1997; **43**: 2364-2378.
- 45 Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation*, 1999; **99**: 2517-2522.

- 46 Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 2000; **102**: 1886-1992.
- 47 Graziani MS, Zanolla L, Gabriella R, et al. Plasma apolipoproteins A-I and B in survivors of myocardial infarction and in a group???. *Clin Chem* 1998; **44**: 134-140.
- 48 Frost RJ, Otto C, Geiss HC, et al . Effect of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profile, low density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 44-48.
- 49 Waldius G, Junger I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; **358**: 2026-2033.
- 50 Fairley KF, Birch DF. Microscopic urinalysis in glomerulopathies. *Kidney Int* 1993; **44**: S9-S12.
- 51 Wallace DJ, Hahn BH, Klippel JH. Lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds) *Dubois Erythematosus*. Lea & Febiger: Philadelphia, 1997, pp 1053-1065.
- 52 Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; **26**: 468-476.
- 53 Herbert LA, Dillon JJ, Middendorf DF et al. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 432-438.
- 54 Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in SLE. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality *J Rheumatol* 1995; **22**: 1265-1270.
- 55 Urowitz MH, Gladman DD, Tozman EC, Goldsmith CH. The lupus activity disease activity criteria count (LACC). *J Rheumatol* 1984; **11**:783-787.

- 56 RAHMAN P, GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MP. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; **10(6)**: 418-423.
- 57 Bottini PV, Garlipp CR. Diagnóstico laboratorial precoce de glomerulopatias. *Rev Bras Patol Clin* 1990; **26**: 88-91.
- 58 Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington diabetes Survey. *Lancet* 1988; **2**: 530-533.
- 59 Houilhan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. albumine to creatinine ratio: A screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 1183-1189.
- 60 Vermees I & Spooren PFMJ. Influence of biological variations and sample handling on measured microalbuminuria in diabetic patients. *J Clin Lab Anal* 1992; **6**: 368-374.
- 61 Howey JEA, Browning MCK, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: Novel uses of data on biological variation. *Clin Chem* 1987; **33**: 2034-2038.

Table 1. Frequencies of anti-dsDNA observed in SLE patients with and without history of nephritis in a period of 12 months.

	1 st COLLECTION		2 nd COLLECTION		3 rd COLLECTION		4 th COLLECTION	
GROUP*	I	II	I	II	I	II	I	II
AADNA*	14.3	8.3	14.3	0	14.7	0	9.1	0
*								
N [#]	5	1	5	0	5	0	3	0

*Group I- without history of nephritis; Group II – with history of nephritis

** Values expressed in percentages basis (p=1.000)

Number of altered patients

Table 2. Frequencies of hematological alterations observed in SLE patients with and without history of nephritis in a period of 12months.

	1 st Collection		2 nd Collection		3 rd Collection		4 th Collection	
GROUP*	I	II	I	II	I	II	I	II
Leukocytosis	5.7	8.3	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Leukopenia	11.4	8.3	11.4	8.3	14.3	8.3	18.2	18.2
Reduced	17.1	8.3	17.1	8.3	23.0	8.3	15.1	27.3
Reduced	20.0	16.6	20.0	8.3	17.1	16.6	18.2	27.3
hematocrito								
Limphocytosis	8.6	8.3	14.3	33.3	11.4	25.0	8.8	18.2
Limphopenia	5.7	8.3	8.6	0.0	8.6	8.3	6.0	0.00
Reduced platelet	8.6	16.6	8.6	16.6	8.6	16.6	3.0	18.2
ESR**	43.7	27.3	44.1	36.3	42.0	33.3	58.0	45.4

*Group I – without history of nephritis; Group II – with history of nephritis

** ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate

Values expressed in percentages basis (p>0.05)

Table 3. Lipid and lipoproteic profiles observed in SLE patients during 12 months period

Parameter	1 st Collection	2 nd Collection	3 rd Collection	4 th Collection
Triglycerides	92 ± 45 (37-241)	92±44 (35-272)	96 ± 42 (45-287)	97 ± 40 (42-205)
Total Cholesterol	172 ± 33 (117-235)	174 ± 37 (81-259)	167 ± 31 (116-240)	183 ± 42 (113-311)
HDL-Cholesterol	51 ± 17 (26-95)	54 ± 15 (29-91)	51 ± 13 (26-82)	54 ± 16 (25-90)
VLDL-cholesterol	18 ± 8 (7-48)	18 ± 9 (7-54)	19 ± 9 (9-57)	19 ± 8 (8-41)
LDL-cholesterol	103 ± 25 (60-177)	102 ± 30 (27-163)	96 ± 27 (47-170)	110 ± 36 (56-201)
apolipoprotein A1	143 ± 30 (72-202)	147 ± 30 (84-217)	142 ± 25 (103-191)	146 ± 32 (82-265)
Apolipoprotein B	84 ± 23 (42-148)	88 ± 27 (35-187)	86 ± 23 (49-165)	93 ± 28 (50-181)
Lipoprotein A	28 ± 27 (2-119)	28 ± 23 (2-99)	29 ± 26 (2-116)	32 ± 28 (2-115)

Values expressed in mean + S.D. and range (in parentheses), in mg/dl.

Table 4. Urinary excretion profiles observed in SLE patients during 12 months period.

Parameter	1 st Collection	2 nd Collection	3 rd Collection	4 th Collection
PROT/CREA	0.66 ± 0.85 (0-3.91)	0.99 ± 2.47 (0-17.06)	0.71 ± 0.82 (0-5.24)	1.23 ± 3.37 (0.08-21.87)
A1M/CREA	0.62 ± 0.52 (0.12-2.83)	0.70 ± 0.68 (0.17-4.66)	0.74 ± 0.58 (0.22-3.18)	0.92 ± 1.00 (0.26-6.33)
MALB/CREA	1.11 ± 1.19 (0.24-5.6)	3.84 ± 17.33 (0.14-119.68)	1.27 ± 1.63 (0.28-7.94)	5.33 ± 24.39 (0.16-162.24)

Values expressed in mean + S.D. and range (in parentheses), in mg/dl.

Table 5. Creatinine Clearance values observed in SLE patients during a 12 months period.

Parameter	1 st Collection	2 nd Collection	3 rd Collection	4 th Collection
Creatinine clearance	106 ± 32	99±31	97 ± 28	93 ± 19
	(50-173)	(42-196)	(18-168)	(63-139)

Values expressed in ml/min/1,73m² sc

Figure 1. Frequencies of altered urinary A1M/CREA and MALB/CREA excretion ratios observed in lupus patients during 12 months period.

