

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RICARDO AZÊDO DE LUCA MONTES

**Tabagismo e suas associações com morbidade no lúpus eritematoso sistêmico
avaliadas pelo índice SLICC/ACR-DI.**

NITERÓI - RJ

2015

RICARDO AZÊDO DE LUCA MONTES

**Tabagismo e suas associações com morbidade no lúpus eritematoso sistêmico
avaliadas pelo índice SLICC/ACR-DI.**

**Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade
Federal Fluminense como parte dos
requisitos necessários à obtenção do
Grau de Mestre. Área de
Concentração: Ciências Médicas.**

Orientador: Prof. Dr. Jorge Reis Almeida

Coorientador: Prof. Dr. Luís Otávio Cardoso Mocarzel

NITERÓI - RJ

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Azêdo L. Montes, Ricardo.

Tabagismo e suas associações com morbidade no lúpus eritematoso sistêmico avaliadas pelo índice SLICC/ACR-DI / Ricardo Azêdo de Luca Montes. Niterói, 2015.

Orientador: Jorge Reis Almeida.

Coorientador: Luís Otávio Cardoso Mocarzel.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, 2015.

1. Lúpus. 2. Morbidade. 3. Tabagismo.

I. Título.

RICARDO AZÊDO DE LUCA MONTES

**Tabagismo e suas associações com morbidade no lúpus eritematoso sistêmico
avaliadas pelo índice SLICC/ACR-DI.**

**Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade
Federal Fluminense como parte dos
requisitos necessários à obtenção do
Grau de Mestre. Área de
Concentração: Ciências Médicas**

Aprovado em: setembro/2015

BANCA EXAMINADORA

Giovanna Aparecida Balarini Lima

Profa. Dra.

Mario Castro Alvarez Perez

Prof. Dr.

Fabíola Giordani

Profa. Dra.

NITERÓI – RJ

2015

Agradecimentos:

A Deus que nos permitiu trilhar e chegar ao fim desta jornada, meus familiares, amigos e Laís. Aos residentes de Clínica Médica do Hospital Universitário Antônio Pedro que participaram do ambulatório de lúpus, meu coorientador Professor Luís Otávio Cardoso Mocarzel e, especialmente, ao meu orientador Professor Jorge Reis Almeida que norteou todo este caminho com sabedoria e perseverança.

Resumo

Introdução: Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm atualmente acompanhamento de longo prazo e fatores envolvidos nos danos crônicos cumulativos (DCC) precisam ser mais bem compreendidos. **Objetivo:** Avaliar a relação entre tabagismo e do DCC em pacientes com LES. **Métodos:** avaliação transversal dos pacientes com LES para estabelecer registros sobre a exposição (alguma = ex-fumantes ou fumantes ativos ou fumantes passivos) ou não (nunca) ao tabagismo e sua possível associação com DCC avaliado pelo índice *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE* – (SLICC/ACR-DI). Artigos do ‘MEDLINE’ também foram analisados pelo cruzamento procurando os termos lúpus e tabagismo para realizar uma busca sistemática. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 105 pacientes com LES, 96% do sexo feminino, idade de $40,7 \pm 11,4$ anos, tempo de seguimento médio de 8,98 anos. A avaliação dos pacientes por pontuação SLICC/ACR-DI encontrados 74 pacientes com pontuação positiva variando de 1 a 10 ([SLICC/ACR-DI > 0]) e 31 pacientes sem pontuação no SLICC/ACR-DI ([SLICC/ACR DI = 0]). A tabela de contingência criada e o teste qui-quadrado mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,02$), de modo que ser um paciente com LES não exposto ao tabagismo confere uma chance de 22% menor no longo prazo de progredir e apresentar escore de dano positivo [SLICC/ACR-DI > 0]. A busca sistemática encontrou apenas um pequeno número de artigos que já tenham incluído alguns aspectos da avaliação sobre exposição ao tabagismo e danos cumulativos em pacientes com LES. **Conclusão:** A exposição ao tabagismo está associada com DCC avaliado por SLICC/ARC-DI em pacientes com LES e seus efeitos sobre a morbidade no lúpus merecem estudos futuros mais elaborados.

Palavras-chave: tabagismo, lúpus, morbidade, dano, SLICC/ACR-DI.

Resumo em Língua Estrangeira (Inglês)

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients have nowadays long-term follow up and factors involved in cumulative chronic damage (CCD) must be better understood. **Objective:** Evaluate the relationship between smoking and the CCD in SLE patients. **Methods:** Cross-sectional evaluation of SLE patients to establish records about smoking exposure (ever = previous or current, active or secondhand smokers) or not (never) and its possible association with CCD (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for SLE - SLICC/ACR-DI). MEDLINE documents were also analyzed by crossing searching the terms lupus and smoking to perform a systematic review. **Results:** We enrolled in this study 105 SLE patients, female 96%, age 40.7 ± 11.4 years, followup time = 8,98 years. The assessment of patients by SLICC/ACR-DI score found 74 patients with positive score ranging from 1 to 10 ([SLICC/ACR-DI > 0]) and 31 patients without points at SLICC/ACR-DI score ([SLICC/ACR-DI = 0]). The contingency table created and the chisquare test showed differences statistically significant ($p = 0.02$), so that to be a never exposed SLE patient confers a 22% lower chance to progress in the long term to a [SLICC/ACR-DI > 0] status. The systematic review found just a small number of articles that have already included some aspects of the evaluation about smoking exposure and cumulative damage in SLE patients. **Conclusion:** Smoking exposure was associated with CCD evaluated by SLICC/ARC-DI in SLE patients, and it could have deleterious effects on lupus morbidity that deserves more elaborated future studies.

Key-words: smoking, lupus, morbidity, damage, SLICC/ACR-DI.

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	11
OBJETIVOS	14
MÉTODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	23
CONCLUSÕES	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXO I	30
ANEXO II	31

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta todas as idades presente em todos países com maior predileção por mulheres dentro da idade reprodutiva com uma prevalência que varia de 40 a 200 casos por 100.000 habitantes (1, 2). LES não tem cura ainda, mas os tratamentos tornaram-se muito mais eficazes e diversificados atingindo grande eficácia. De fato, a sobrevivência em pacientes com LES melhorou durante a segunda metade do século XX e início do século XXI graças a terapias novas e melhores derivadas de um melhor conhecimento dos mecanismos da doença e da fisiopatologia imunológica (3-5). Atualmente existe uma preocupação crescente com o dano cumulativo do LES, já que, o progresso nas estratégias de tratamento não foi suficiente para reduzir a morbidade no longo prazo e os danos crônicos cumulativos (DCC), ao invés, o tratamento pode ser um fator contribuinte e, por exemplo, a inflamação crônica e o tratamento com corticosteroides por longos períodos estão entre os fatores mais importantes envolvidos na morbidade (6).

O tabagismo é um dos maiores desafios de saúde pública em todo o mundo. O conhecimento sobre o tabagismo e seus efeitos mais comuns são relacionados às doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas por décadas, com consequências graves bem conhecidas sobre a morbidade e mortalidade (7, 8). Dados recentes sugerem que o tabagismo pode ser um fator de risco adicional para câncer de pele em pacientes com doenças difusas do tecido conjuntivo (9), mas seu efeito sobre a mortalidade e, especialmente, sobre a morbidade não foi totalmente compreendido. Além disso, parece que o manejo clínico principalmente das manifestações cutâneas parece ser prejudicado pelo fumo em tais pacientes provavelmente porque o tabagismo pode reduzir a eficácia dos antimaláricos (10). Alguns trabalhos têm considerado o tabagismo como um dos fatores de risco para a incidência de lúpus e também para a atividade do lúpus tanto sistemicamente quanto cutâneo, no entanto, parece que as ações públicas de longo prazo e monitorização dos aspectos crônicos relativos ao tabagismo e lúpus têm sido aparentemente modestas (11- 15).

Para melhor quantificar e analisar estatisticamente a morbidade em pacientes com LES um escore que avalia o dano cumulativo nestes pacientes foi proposto e validado por Gladman *et al* conhecido como *Systemic Lupus International Collaborating Clinics /American College of Rheumatology Damage Index for SLE* (SLICC/ACR-DI) (16, 17) utilizado em pacientes com diagnóstico de LES (18) apenas. O DCC medido pela pontuação obtida no escore validado (SLICC/ACR-DI) é uma das formas mais objetivas para avaliar a morbidade relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico. O escore consiste em 39 itens cada qual representando um dano (detalhado à frente) tais como infarto agudo do miocárdio, osteoporose com fratura, fibrose pulmonar, artropatia deformante, catarata, neuropatia periférica dentre outros tentando abranger as variáveis possíveis de danos potencialmente presentes em pacientes com LES no longo prazo. A pontuação no SLICC/ACR-DI permite quantificar o montante

de dano crônico acumulado e comparar os indivíduos e grupos de indivíduos quanto à morbidade, auxiliando a compreensão dos principais fatores e suas associações com DCC no longo prazo. É de fundamental importância o uso desta ferramenta que busca objetivar um parâmetro, em geral, subjetivo como é a morbidade para que estudos científicos sejam realizados, inferências sejam feitas e os fatores contribuintes melhor compreendidos.

Em uma doença crônica incurável e com controle de longo prazo a morbidade e o DCC se tornam obviamente fatores de grande relevância, tão importantes quanto a mortalidade. O tabagismo (19) influencia de diversas maneiras o LES, porém sua atuação na morbidade da doença é ainda pobremente estudada.

Revisão de Literatura

O tabagismo tem sido altamente associado à morbidade e mortalidade (20). Existe um risco aumentado de desenvolvimento de LES cerca de 1,5 vez superior entre os fumantes em comparação com os não fumantes (21). Fumar parece influenciar o desenvolvimento de lúpus cutâneo, especialmente em mulheres de HLA-DRB1 (22). Não só o fumo pode ser um gatilho para lúpus eritematoso cutâneo, mas também para a doença sistêmica (23, 24). Pastushenko *et al* sustentam que o tabagismo tem um impacto grande nas reativações do LES, na sua gravidade e na resposta ao tratamento do lúpus cutâneo principalmente (25), no entanto, existem poucos dados disponíveis sobre os seus efeitos sob o DCC.

Para enfatizar o ponto mencionado foi realizada uma pequena busca sistemática na literatura médica onde foram encontradas mais de 222 mil publicações sobre o tabagismo, entretanto, apenas seis estavam diretamente ligadas à exposição e ao DCC entre pacientes com LES (26-31) expostos ao tabagismo o que evidencia, apesar da possibilidade de haver estudos que eventualmente não foram identificados nesta busca sistemática, é possível concluir que na literatura médica não existem muitos trabalhos sobre este tema, em geral.

Por exemplo, o estudo realizado por Ward *et al* (27) avalia os fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal em fase terminal, incluindo o tabagismo com resultados significativos sem utilizar o SLICC/ACR-DI. A relação entre tabagismo e aterosclerose em pacientes com LES, também foi avaliada em dois estudos posteriores, por exemplo, a obra de Scalzi *et al* (30), em que os autores estudaram os efeitos do tabagismo sobre a aterosclerose em pacientes negros e caucasianos com LES, onde o SLICC/ACR-DI foi excluído do resultado final pois apenas seis pacientes negros apresentaram escores superiores a zero; e, o trabalho de Barta *et al* (26), onde os fatores envolvidos na qualidade de vida, tabagismo e aterosclerose foram analisados e os autores descobriram que fumar teria relação com um maior SLICC/ACR-DI médio e a exposição ao tabagismo foi associada com a presença de placa carotídea. Belibou *et al* (28) avaliaram as relações entre fatores de risco cardiovascular no LES e encontraram associação entre homocisteína elevada e SLICC/ACR-DI.

Mais recentemente Gustafsson *et al* (31) encontraram uma associação entre tabagismo e SLICC/ACR-DI maior que 1 (dados relacionados com SLICC/ACR-DI maior que 0 em comparação com SLICC/ACR-DI igual a 0 refletindo a análise de presença de dano não foram citados) enquanto estudava o desenvolvimento de anticorpos antifosfolípidos patogênicos em fumantes ativos e em ex-fumantes, já os fumantes passivos não foram incluídos nas análises; e, o trabalho de Ekblom-Kullberg *et al* (29) também não incluiu fumantes passivos e não analisou um grupo de expostos (ativos, ex-fumantes ou passivos) em comparação com nunca expostos (como neste estudo é feito de modo inédito), e mais do que isso, eles não encontraram diferenças significativas no SLICC/ACR-DI entre os fumantes ativos ou ex-fumantes em

comparação com os não fumantes. Tomados em conjunto, esses estudos importantes mostram que a questão merece ser mais bem avaliada de uma forma mais abrangente. A análise destes trabalhos encontra-se representada na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados finais da busca sistemática da literatura sobre morbidade, dano crônico e dano cumulativo no lúpus eritematoso sistêmico e tabagismo avaliados pelo SLICC/ACR-DI e seus achados.

Ano	Desenho	Foco principal	SLICC/ACR-DI x Tabagismo	Achou relação?	n	Autor, revista
1992	Retrospectivo	Fatores de risco para doença renal terminal na nefrite lúpica.	Não	-	160	Ward MM, <i>et al.</i> Arch Intern Med (27).
2009	Transversal	Efeitos do tabagismo e etnia na aterosclerose em pacientes com LES.	Não	-	106	Scalzi LV, <i>et al.</i> Lupus (30).
2010	Transversal	Relações entre tabagismo com qualidade de vida e aterosclerose em mulheres com LES.	Não	-	181	Barta Z, <i>et al.</i> Lupus (26).
2012	Prospectivo	Riscos cardiovasculares tradicionais e não tradicionais no LES.	Não	-	35	Belibou C, <i>et al.</i> Rom J Morphol Embryol (28).
2014	Transversal	Tabagismo e anticorpos antifosfolípides patogênicos.	Sim	Sim (>1)	367	Gustafsson JT, <i>et al.</i> Ann Rheum Dis (31).
2014	Transversal	Tabagismo associado com atividade do LES, Anti-DNA e dano crônico.	Sim	Não	223	Ekblom-Kullberg S, <i>et al.</i> Rheumatol Int (29).

Objetivos

Este estudo tem como foco principal investigar um grupo de pacientes brasileiros com LES e suas peculiaridades com tempo médio desde o diagnóstico de 8,98 anos e examinar a relação entre tabagismo e pontuação no SLICC/ACR-DI para melhor determinar a influência do fumo na morbidade e dano cumulativo crônico no LES. Além disso, os resultados de uma busca sistemática sobre esta possível associação são mostrados para refletir sobre a atenção dada a esta questão.

Métodos

Estudo transversal onde foram avaliados pacientes adultos com diagnóstico prévio de LES que estavam sendo acompanhados regularmente pela unidade ambulatorial do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense (Niterói, Rio de Janeiro, Brasil) desde maio/2013 até novembro/2014. Os principais critérios de inclusão do presente estudo foram: se os pacientes poderiam ser novamente avaliados clinicamente de acordo com o cumprimento dos critérios de classificação para o diagnóstico de LES definido e revisado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* SLICC (18).

Assim, os pacientes foram clinicamente e laboratorialmente reavaliados e convidados a participar deste estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense (CAAE 25546213.3.0000.5243) [Anexo 1]. Todos os pacientes estavam em uso de corticosteroides orais e hidroxicloroquina como recomendado e prescrito pelos seus médicos de acordo com a necessidade para o controle de atividade do LES. Os critérios de exclusão foram: se após o processo de reavaliação mencionado acima, os pacientes não preenchessem os critérios de classificação para o diagnóstico de LES (alguns pacientes haviam sido diagnosticados antes de 2012 com base no critério anterior); recusa do paciente em participar ou em fornecer informações relevantes na entrevista ou no questionário; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); sífilis; hepatites virais crônicas B e C; disfunção hepática; gravidez, e a presença de malignidade anterior ao diagnóstico de LES.

Os dados foram obtidos por meio de consultas médicas, avaliações laboratoriais, questionários padronizados e revisões de prontuários. Também foram avaliadas uma série de características dos pacientes como o tempo desde o diagnóstico da doença (em anos), o tempo para o diagnóstico (tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de SLE), a necessidade de internações e sua quantidade, etnia, sexo, idade, entre outros. Este trabalho foi realizado em conformidade com os princípios éticos propostos pela Declaração de Helsinque e todos os pacientes incluídos neste estudo foram apresentados a um consentimento informado, assinado livremente e explicado de forma explícita.

Para a definição de exposição ao tabagismo os pacientes foram agrupados em duas categorias principais, pacientes com exposição: fumantes ativos, passivos ou ex-fumantes. E foram considerados pacientes sem exposição ou nunca expostos os que não preenchiam nenhuma das características descritas. Foram considerados fumantes ativos os que declararam ter fumado pelo menos 100 cigarros e ainda fumar; ex-fumantes os que declararam ter fumado pelo menos 100 cigarros e já não fumarem mais; fumantes passivos os que declararam conviver com inalação involuntária ou passiva de fumaça de cigarro mesmo sem ser um fumante ativo; e nunca expostos (sem exposição atual, anterior, ativo ou passivo ou ter fumado menos de 100 cigarros durante a vida) (19). Para obter esses dados, utilizamos um modelo de questionário padrão, com questões e

opções que foram validados pelos pesquisadores, após uma ampla entrevista presencial com os pacientes. Assim, um banco de dados foi concebido para considerar o estado de exposição ao tabagismo em dois grupos diferentes e categóricos: o grupo exposto (COM) e o grupo não exposto (NUNCA), de tal modo que os dados foram ajustados para a definição acima de exposição ao tabagismo como uma variável independente para análise estatística.

Considerando que o principal objetivo deste trabalho foi a avaliação de morbidade/danos cumulativos no LES e suas associações, foi utilizada como ferramenta metodológica central na avaliação global da morbidade da população aqui estudada a pontuação no SLICC/ACR-DI muito utilizado e internacionalmente aceito e validado como um escore clínico para medir o dano crônico nesses pacientes (16, 17). Desta forma, esse índice foi interpretado de acordo com um extenso conjunto de achados clínicos e laboratoriais, permitindo o uso de uma pontuação numérica.

O valor encontrado representa o DCC e pode ser usado para inferências analíticas, como uma variável qualitativa (uma variável categórica discreta), no caso deste estudo, onde nós avaliamos o placar no zero: [SLICC/ACR-DI = 0] e [SLICC/ACR-DI > 0]) ou como variável quantitativa (contínua), que de acordo com o aumento da pontuação reflete a magnitude do DCC. Usar a forma qualitativa permite refletir a presença ou ausência de qualquer dano representado através de qualquer pontuação positiva no SLICC/ACR-DI ([SLICC/ACR-DI > 0]) considerando que na ausência de DCC haverá SLICC/ACR-DI = 0. Da mesma forma, para melhorar a sensibilidade e reforçar os resultados, também foi repetida a mesma estratégia de análise usando valores progressivos de cortes no SLICC/ACR-DI ([SLICC/ACR-DI > 1], [SLICC/ACR-DI > 2]), avaliando também assim o incremento do dano.

Foi utilizado o *software* Prism para análise de dados pareados através do teste de qui-quadrado.

Resultados

O estudo avaliou 105 pacientes, dos quais 66 (62,9%) não preenchiam nenhum dos critérios para exposição e 39 (37,1%) têm ou tiveram algum tipo de exposição ao tabagismo, em seguida, foram divididos em NUNCA expostos e COM exposição respectivamente. Dentro do grupo COM exposição 28 (26,7%) eram ex-fumantes, 8 (7,6%) eram fumantes ativos e 3 (2,9%) eram fumantes passivos. Apenas 6 (5%) pacientes eram diabéticos e 56 (53%) tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS) (26 com exposição e 30 nunca expostos) com distribuição semelhante entre nunca expostos e com exposição sem diferença estatística. A Tabela 2 apresenta as características gerais dos pacientes estudados e a Tabela 3 apresenta a distribuição dos critérios clínicos atuais para o diagnóstico de LES (18).

Tabela 2. Características gerais da população estudada.

Parâmetros	Total (n = 105)	SLICC/ACR-DI = 0 (n = 31)	SLICC/ACR-DI > 0 (n = 74)
Sexo Feminino (n) (%)	101 (96.2)	30 (29.7)	71 (70.3)
Sexo Masculino (n) (%)	4 (3.8)	1 (25.0)	3 (75.0)
Branco (n) (%)	28 (26.7)	8 (28.6)	20 (71.4)
Pardos (n) (%)	29 (27.6)	9 (31.0)	20 (69.0)
Negros (n) (%)	48 (45.7)	14 (29.2)	34 (70.8)
Idade (anos, média ± DP)	40.7 ± 11.4	36.7 ± 10.4	41.4 ± 12.5
Número de critérios LES (média ± DP)	6.7 ± 2.2	6.5 ± 2.4	6.8 ± 2.2
Idade ao diagnóstico (anos) (média ± DP)	32.3 ± 12.3	30.6 ± 9.5	33.0 ± 13.3
Tempo de seguimento (anos) (média ± DP)	8.98 ± 8.13	6.2 ± 5.7	10.4 ± 8.6
Internações (média ± DP)	2.1 ± 2.9	1.1 ± 1.5	2.6 ± 3.2
Hipertensão Arterial Sistêmica (n) (%)	56 (53.3)	16 (28,5)	40 (71,5)
Diabetes (n) (%)	6 (5%)	0 (0)	6 (100)

‘n’ = número de indivíduos. DP = desvio-padrão.

Tabela 3. Distribuição dos critérios classificatórios para o diagnóstico de LES na população estudada quanto à presença ou não de exposição ao tabagismo.

Critérios de LES	Exposição ao Tabagismo						<i>p</i> valor
	Total		Nunca		Alguma		
	n	%	n	%	n	%	
Lúpus cutâneo agudo	69	65,7	43	62,3	26	37,7	0,87
Lúpus cutâneo crônico	21	20,0	15	71,4	6	28,6	0,36
Úlceras orais/nasais	59	56,1	41	69,4	18	30,6	0,11
Alopecia	56	53,3	34	60,7	22	39,3	0,63
Artrite/artralgia inf.	93	88,5	59	63,4	34	36,6	0,48
Serosite	34	32,3	20	58,8	14	41,2	0,55
Nefrite	43	40,9	29	67,4	14	32,6	0,48
Neurolúpus	12	11,4	6	50,0	6	50,0	0,25
Anemia Hemolítica	14	13,3	9	64,2	5	35,8	0,95
Leuco/linfopenia	42	40,0	29	69,0	13	31,0	0,28
Trombocitopenia	17	16,1	9	52,9	8	47,1	0,36
FAN	95	90,4	61	64,2	34	35,8	0,29
Anti-DNA dupla hélice	70	66,6	45	64,3	25	35,7	0,67
Anti-Sm	21	20,0	14	66,6	7	33,4	0,69
Antifosfolípides	10	9,5	6	60,0	4	40,0	0,56
Hipocomplementemia	39	37,1	26	66,6	13	33,4	0,60
COOMBS direto	14	13,3	11	78,5	3	21,5	0,22

Critérios diagnósticos LES (2012) – Petri¹⁸.

A avaliação dos pacientes pela pontuação no SLICC/ACR-DI encontrou 74 pacientes com pontuação positiva que variou de 1 a 10 ([SLICC/ACR-DI > 0]) e 31 pacientes sem pontos ([SLICC / ACR DI = 0]). Quando avaliamos os 74 pacientes [SLICC / ACR-DI > 0] 64% (42/66) eram NUNCA expostos, enquanto 82% (32/39) eram COM exposição (Tabela 3). Por outro lado, entre [SLICC/ACR-DI = 0] 24 pacientes (77,4%) nunca foram expostos. Assim, o resultado mais importante a partir da análise da tabela de contingência, a razão entre as proporções (prevalência relativa) de ser [SLICC/ACR-DI > 0] foi de 64%/82% = 0,78 com intervalo de confiança (95%) variando de 0,61 a 0,98. Concluímos em outras palavras sob o ponto de vista de ações preventivas, que ser um paciente com LES NUNCA exposto confere uma chance 22% menor de progressão no escore (presença de DCC) [SLICC/ACR-DI > 0], mesmo no longo prazo como observado neste estudo. Além disso, uma análise consecutiva utilizando valores progressivos para cortes de SLICC/ACR-DI mostrou também significância estatística ao nível de corte de [SLICC/ACR-DI > 1]. A significância estatística desapareceu no nível de corte de [SLICC/ACR-DI > 2] e acima apresentando p valor = 0.0796 apesar de também ter demonstrado uma maior proporção de indivíduos expostos ao tabagismo no grupo com maior escore de DCC e morbidade talvez influenciada pelo espaço amostral. A Tabela 4 mostra esta análise de forma mais detalhada.

A busca sistemática encontrou apenas seis artigos que já tenham incluído alguns aspectos da avaliação sobre a exposição ao tabagismo e dano cumulativo, porém nenhum deles foi desenhado especificamente para esta associação. A Tabela 4 mostra um resumo da busca sistemática e de seus achados e características principais. A pontuação SLICC/ACR-DI foi parte das duas mais recentes, mas com resultados e níveis de SLICC/ACR-DI diferentes utilizados. Aqui foram utilizados como variáveis categóricas diferentes níveis de corte de valores do SLICC/ACR-DI: [SLICC/ACR-DI = 0] contra [SLICC/ACR-DI > 0], e níveis de corte progressivamente maiores. Além disso, parece que em uma parte dos seis artigos encontrados na busca sistemática, a associação entre tabagismo e LES ainda é pouco estudada e compreendida, na verdade foram mais comumente concentrados em lúpus cutâneo, atividade de LES, incidência de LES, eficácia da hidroxicloroquina em fumantes e também aterosclerose.

A Tabela 5 indica o número de indivíduos apontados com os respectivos itens no SLICC/ACR-DI¹⁷.

Tabela 4. Contingência incluindo a exposição ao tabagismo (NUNCA/ALGUMA) e a positividade no SLICC/ACR-DI. Ponto de corte inicial de zero (evidenciando grupos com e sem pontuação no índice de morbidade e dano crônico), seguido de um e dois. Número de pacientes e percentagens.

Exposição			Total	Prevalência Relativa	valor <i>p</i> (qui-quadrado)
	[SLICC/ACR-DI > 0]	[SLICC/ACR-DI = 0]			
Nunca	42 (64%)	24	66 (62.9%)	0,78 (64/82)	0.0228
Alguma	32 (82%)	7	39 (37.1%)		
Total	74	31	105		
	[SLICC/ACR-DI > 1]	[SLICC/ACR-DI ≤ 1]			
Nunca	22	44	66 (62.9%)	0,65	0.0348
Alguma	20	19	39 (37.1%)		
Total	42	63	105		
	[SLICC/ACR-DI > 2]	[SLICC/ACR-DI ≤ 2]			
Nunca	13	53	66 (63.8%)	0,61	0.0796
Alguma	12	27	39 (36.2%)		
Total	25	80	105		

Tabela 5. Frequências dos itens do SLICC/ACR-DI na população estudada e por subgrupo de acordo com a presença de exposição ao tabagismo.

Componentes	Total (n = 105)	Nunca (n = 66)	Alguma (n = 39)
Catarata	11 (10.4%)	6 (9.1%)	5 (12.8%)
Alteração retiniana	11 (10.4%)	6 (9.1%)	5 (12.8%)
Déficit cognitivo	18 (17.1%)	7 (10.6%)	11 (28.2%)*
Convulsões	10 (9.5%)	5 (7.5%)	5 (12.8%)
Acidente cerebrovascular	6 (5.7%)	3 (4.5%)	3 (7.7%)
Neuropatia craniana ou periférica	9 (8.6%)	3 (4.5%)	6 (15.3%)*
Mielite transversa	2 (1.9%)	2 (3.0%)	0
Filtração glomerular < 50 %	7 (6.7%)	3 (4.5%)	4 (10.3%)
Proteinúria ≥ 3.5g/24 horas	14 (13.3%)	8 (12.1%)	6 (15.4%)
Doença renal em estágio terminal	5 (4.8%)	5 (7.6%)	0
Hipertensão pulmonar	2 (1.9%)	1 (1.5%)	1 (2.6%)
Fibrose pulmonar	1 (0.9%)	0	1 (2.6%)
Síndrome do Pulmão encolhido	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0
Fibrose pleural	0	0	0
Infarto pulmonar	0	0	0
Angina ou ponte coronariana	2 (1.9%)	0	2 (5.1%)
Infarto Miocárdico	2 (1.9%)	0	2 (5.1%)
Cardiomiopatia	5 (4.8%)	4 (6.1%)	1 (2.6%)
Doença valvar	8 (7.6%)	5 (7.6%)	3 (7.7%)
Pericardite ou pericardiectomia	3 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (5.1%)
Claudicação intermitente	0	0	0
Pequena amputação	0	0	0
Grande amputação	0	0	0
Trombose venosa	5 (4.8%)	4 (6.1%)	1 (2.6%)
Infarto ou ressecção intestinal	3 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (5.1%)
Insuficiência mesentérica	0	0	0
Peritonite crônica	0	0	0
Cirurgia gastrointestinal	3 (2.9%)	0	3 (7.7%)
Atrofia Muscular	13 (12.4%)	6 (9.1%)	7 (17.9%)
Artrite erosiva ou deformante	1 (0.9%)	0	1 (2.6%)
Osteoporose com fratura	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0
Necrose avascular	5 (4.8%)	3 (4.5%)	2 (5.1%)
Osteomielite	0	0	0
Alopecia crônica cicatricial	10 (9.5%)	6 (9.1%)	4 (10.3%)
Paniculite crônica	0	0	0
Úlcera cutânea	7 (6.7%)	5 (7.6%)	2 (5.1%)
Falência gonadal precoce	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0
Diabetes	6 (5.7%)	2 (3.0%)	4 (10.3%)
Neoplasia	6 (5.7%)	3 (4.5%)	3 (7.7%)
SLICC/ACR-DI (média ± DP)	1.80 ± 2.13	1.56 ± 2.15	2.05 ± 1.79

* (p ≤ 0.05). DP = desvio-padrão. SLICC/ACR-DI por Gladman¹⁷.

Discussão

Morbidade devido ao risco cardiovascular parece ser acentuada no LES e pode ser explicada por um desequilíbrio entre lesão endotelial e reparação ineficaz (32) gerando uma maior reatividade e inflamação crônica propiciando inclusive eventos cardiovasculares no longo prazo, especialmente se associada a outros fatores como dislipidemia e hipercortisolismo iatrogênico. O óxido nítrico também pode estar envolvido na disfunção endotelial e a sua falta induz a deposição de lipoproteínas em vasos sanguíneos elevando os níveis de placas e sua inflamação (33) contribuindo para o dano vascular crônico.

A síndrome metabólica que sabidamente está associada a eventos cardiovasculares é acelerada em pacientes com LES e tem recebido atenção crescente na literatura, o uso excessivo de corticoides para o tratamento da doença e a inflamação persistente demonstrada por proteína C reativa elevada persistentemente e consumo crônico de C3 apresentaram maior relação com síndrome Metabólica nos pacientes com LES (34, 35). Várias vias podem estar envolvidas na disfunção endotelial, tais como armadilhas extracelulares dos neutrófilos ('traps') (36), dependentes da interleucina 10 (37), do interferon tipo 1 (38) que está elevado no LES ativo e pode ser liberado por atividade da imunidade (e autoimunidade) inata ou adaptativa, diminuição circulante células progenitoras endoteliais (39) o que poderia ser mais um fator de regeneração ineficaz, inflamação e consequente ativação endotelial e outras citocinas pró-inflamatórias (40).

Nossos resultados sugerem uma relação estatisticamente consistente entre um aumento da morbidade em pacientes com LES e qualquer exposição ao tabagismo. Isto foi revelado pela maior proporção de fumantes (ativos, passivos ou ex) no grupo [SLICC / ACR-DI > 0], sugerindo que a exposição ao tabagismo está associada com a presença de DCC no longo prazo. Mecanismos envolvidos podem incluir os efeitos tradicionais associados ao tabaco e outras inúmeras substâncias inaladas com a fumaça do cigarro, a inflamação e aterosclerose decorrentes do tabagismo, seus efeitos carcinogênicos e outros muitos ainda pouco elucidados.

Um maior tempo desde o diagnóstico é outro ponto a se considerar como fator não modificável para um maior DCC. O tabagismo é um fator potencialmente modificável, e isso é um ponto principal na concepção deste estudo. Aqui foram apresentados e avaliados mais de cem pacientes, sendo responsável por 942,9 pacientes.anos, e embora seja apenas um pequeno número de indivíduos, uma associação bruta entre tabagismo e índice de dano no LES foi encontrado. Além disso, apenas poucos trabalhos até agora incluíram a exposição ao tabaco e um índice de danos crônicos em suas avaliações. Os resultados aqui encontrados reforçam a necessidade de desencorajar o tabagismo entre os pacientes com LES e seus familiares.

O estudo apresenta algumas limitações, entretanto. Embora haja consistência na análise dos dados encontrados a população avaliada é limitada e monocêntrica, além disto, nenhuma intervenção foi feita ou avaliada diretamente.

Conclusões

Em conclusão, este estudo avaliou retrospectivamente 942,9 pacientes.anos e mostrou que em pacientes com LES:

1 - a presença de alguma forma de exposição ao tabagismo está estatisticamente relacionada com a presença de DCC avaliado pelo índice SLICC/ACR-DI, ou seja, com a presença de SLICC/ACR-DI maior que zero.

2 - a presença de alguma forma de exposição ao tabagismo está estatisticamente relacionada com incremento inicial no DCC avaliado pelo índice SLICC/ACR-DI, ou seja, com a presença de SLICC/ACR-DI maior que um. Houve maior proporção de indivíduos expostos com incremento maior ([SLICC/ACR-DI > 2]) sem, no entanto, apresentar relevância estatística.

3 – o risco relativo de progredir no índice SLICC/ACR-DI de DCC e morbidade no LES ([SLICC/ACR-DI > 0]) para em indivíduos não expostos ao tabagismo é 22% menor se comparado com expostos.

4 – a busca sistemática na literatura evidenciou que o assunto é pobremente avaliado.

Estes dados exigem novos estudos multicêntricos, em populações maiores, usando análise regressiva multivariada para serem confirmados e para melhorar a compreensão sobre os possíveis mecanismos pelos quais o tabagismo poderia aumentar a morbidade e o dano crônico em pacientes com LES.

Referências Bibliográficas:

1. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32. Epub 2002/09/11.
2. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014;384(9957):1878-88. Epub 2014/06/03.
3. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *Journal of chronic diseases*. 1955;1(1):12-32. Epub 1955/01/01.
4. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(7):1265-70. Epub 1995/07/01.
5. Alarcon GS, McGwin G, Jr., Bastian HM, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis and rheumatism*. 2001;45(2):191-202. Epub 2001/04/28.
6. Parker B, Bruce I. SLE and metabolic syndrome. *Lupus*. 2013;22(12):1259-66. Epub 2013/10/08.
7. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *The New England journal of medicine*. 1999;340(23):1773-80. Epub 1999/06/11.
8. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61. Epub 2011/05/13.
9. Kostaki D, Antonini A, Peris K, Fagnoli MC. Skin cancer risk in autoimmune connective tissue diseases. *Giorn Ital Dermat V*. 2014;149(5):567-72.
10. Chasset F, Frances C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(4):634-9. Epub 2015/02/05.
11. Alderaan K, Sekicki V, Magder LS, Petri M. Risk factors for cataracts in systemic lupus erythematosus (SLE). *Rheumatology international*. 2015;35(4):701-8. Epub 2014/09/27.
12. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(6):1222-6. Epub 2003/06/05.

13. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, St Pierre Y, Moore A, Rajan R, et al. Prevalence of factors influencing cancer risk in women with lupus: social habits, reproductive issues, and obesity. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(12):2551-4. Epub 2002/12/05.
14. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *The British journal of dermatology*. 2014;171(3):571-9. Epub 2014/03/29.
15. Frostegard J. Prediction and management of cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus. *Expert review of clinical immunology*. 2015;11(2):247-53. Epub 2014/12/18.
16. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(5):809-13. Epub 1997/05/01.
17. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(3):363-9. Epub 1996/03/01.
18. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Page 14 of 27 *John Wiley & Sons Arthritis & Rheumatology For Peer Review systemic lupus erythematosus*. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86. Epub 2012/05/04.
19. Bourre-Tessier J, Peschken CA, Bernatsky S, Joseph L, Clarke AE, Fortin PR, et al. Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013;65(8):1275-80. Epub 2013/02/13.
20. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and Mortality - Beyond Established Causes. *New Engl J Med*. 2015;372(7):631-40.
21. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus - A meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(3):849-57.
22. Bang SY, Lee JS, Joo YB, Kim JJ, Son CN, Jung KH, et al. Smoking Increases Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility in Women Carrying the Hla-Drb1 Risk Alleles. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71:531-.

23. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus*. 2012;21(3):241-50. Epub 2011/11/09.
24. Koskenmies S, Jarvinen TM, Onkamo P, Panelius J, Tuovinen U, Hasan T, et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus*. 2008;17(4):337-47.
25. Pastushenko I, Martin-Gorgojo A. Should we advise patients with lupus to quit smoking? *Actas dermo-sifiliograficas*. 2014;105(10):949-50. Epub 2014/08/17.
26. Barta Z, Harrison MJ, Wangrangsimakul T, Shelmerdine J, Teh LS, Patrick M, et al. Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(3):231-8. Epub 2009/12/17.
27. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Archives of internal medicine*. 1992;152(10):2082-8. Epub 1992/10/01.
28. Belibou C, Ancuta C, Ancuta E, Filos C, Chiriac R. Carotid intima-media thickness and plaque as surrogate biomarkers of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2012;53(1):29-34. Epub 2012/03/08.
29. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Miettinen A, Julkunen H. Smoking, disease activity, permanent damage and dsDNA autoantibody production in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2014;34(3):341-5. Epub 2013/10/31.
30. Scalzi LV, Bhatt S, Gilkeson RC, Shaffer ML. The relationship between race, cigarette smoking and carotid intimal medial thickness in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(14):1289-97. Epub 2009/10/29.
31. Gustafsson JT, Gunnarsson I, Kallberg H, Pettersson S, Zickert A, Vikerfors A, et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Epub 2014/04/03.
32. Mak A, Kow NY. Imbalance between endothelial damage and repair: a gateway to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *BioMed research international*. 2014;2014:178721. Epub 2014/05/03.
33. Al Gadban MM, German J, Truman JP, Soodavar F, Riemer EC, Twal WO, et al. Lack of nitric oxide synthases increases lipoprotein immune complex deposition in the aorta and elevates plasma sphingolipid levels in lupus. *Cellular immunology*. 2012;276(1-2):42-51. Epub 2012/05/09.
34. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic erythematosus:

association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):208-14. Epub 2006/08/12.

35. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae SC, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Epub 2014/04/03. Page 15 of 27 John Wiley & Sons *Arthritis & Rheumatology* For Peer Review

36. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Epub 2014/02/27.

37. Cates AM, Holden VI, Myers EM, Smith CK, Kaplan MJ, Kahlenberg JM. Interleukin 10 hampers endothelial cell differentiation and enhances the effects of interferon alpha on lupus endothelial cell progenitors. *Rheumatology*. 2014. Epub 2014/11/25.

38. Kaplan MJ. Premature vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2009;42(7):580-6. Epub 2009/08/07.

39. Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Valero-Gonzalez S, Rosado S, Mellor S, Yebra-Bango M. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014;53(4):631-8. Epub 2013/11/26.

40. Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(5):1472-83. Epub 2009/05/01.

ANEXO I

Parecer (capa) consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa de número 578190 aceito em abril de 2014.

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL
FLUMINENSE/ FM/ UFF/ HU



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Linha de Estudo Sistemático: LES-HUAP

Pesquisador: Luís Otávio Cardoso Mocarzel

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25546213.3.0000.5243

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 578.190

Data da Relatoria: 04/04/2014

ANEXO II

Fichas de coleta de dados utilizadas na pesquisa.

Nome: _____ **Prontuário:** _____

Data de Nascimento: __/__/____ **Telefone(s):** _____ **Sexo:** _____

Nº de internações: _____ **Data da coleta de dados:** _____

Etnia: () Caucasiano () Negro () Pardo () Asiático () Indígena

Renda Familiar: () até 3 salários () > 3 salários.

Escolaridade: () Analfabeto () Fund incompleto () Fund completo () Médio incompleto
() Médio completo () Sup incompleto () Sup completo

Uso de anticoncepcional combinado: () sim, antes ou até o diagnóstico de LES
() sim, após o diagnóstico () nunca

Critérios LES - ACR 2012

- () Lúpus cutâneo agudo
- () Lúpus cutâneo crônico
- () Úlceras orais / nasais
- () Alopecia não-cicatricial
- () Artralgia inflamatória (2 ou mais)
- () Serosite
- () Nefrite (especificar classe se houver biópsia) : _____
- () Neurológico
- () Anemia hemolítica
- () Leucopenia < 4000 / Linfopenia < 1000
- () Trombocitopenia < 100.000
- () FAN
- () Anti-DNAs
- () Anti-Sm
- () Anticorpos Antifosfolipídeos
- () Hipocomplementemia
- () Coombs direto

Função renal (ml/min/m²): _____ **Tabagismo:** () nunca () ativo () passivo () ex-tabagista
CARGA (maços.anos): _____

Adesão ao antimalárico: () nunca esquece () esquece 1x/mês () esquece 1x/semana ()
esquece mais de 1x/semana () esquece sempre () não usa apesar de prescrita.

Adesão ao filtro solar: () nunca esquece () esquece 1x/mês () esquece 1x/semana
() esquece mais de 1x/semana () esquece sempre () não usa apesar de prescrita.

Idade ao diagnóstico (anos): _____ **Tempo Clínica-diagnóstico (meses):** _____

Tempo desde o diagnóstico (anos): _____ Carga de glicocorticoide acumulada (g): ____
Dose atual de glicocorticoide diária (mg): _____

SLICC/ACR-DI
(6m pelo menos)

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> Catarata prévia | 1 |
| <input type="checkbox"/> Alteração retiniana | 1 |
| <input type="checkbox"/> Déficit cognitivo | 1 |
| <input type="checkbox"/> Convulsões (> 6 meses) | 1 |
| <input type="checkbox"/> AVE prévio | 1 (2) |
| <input type="checkbox"/> Neuropatia perif /craniana | 1 |
| <input type="checkbox"/> Mielite transversa | 1 |
| <input type="checkbox"/> TFG < 50% | 1 |
| <input type="checkbox"/> Proteinúria 24 h > 3,5 g | 1 |
| <input type="checkbox"/> Doença renal terminal | 3 |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão pulmonar | 1 |
| <input type="checkbox"/> Fibrose pulmonar | 1 |
| <input type="checkbox"/> Síndrome pulmão encolhido | 1 |
| <input type="checkbox"/> Fibrose pleural | 1 |
| <input type="checkbox"/> Infarto pulmonar | 1 |
| <input type="checkbox"/> Angina ou angioplastia | 1 |
| <input type="checkbox"/> IAM prévio | 1 (2) |
| <input type="checkbox"/> Cardiomiopatia | 1 |
| <input type="checkbox"/> Doença valvar | 1 |
| <input type="checkbox"/> Pericardite/pericardiectomia | 1 |
| <input type="checkbox"/> Cladicação | 1 |
| <input type="checkbox"/> Pequena perda tissular | 1 |
| <input type="checkbox"/> Perda tissular grande | 1 (2) |
| <input type="checkbox"/> TVP, úlcera ou estase | 1 |
| <input type="checkbox"/> Ressecção intestinal | 1 (2) |
| <input type="checkbox"/> Insuficiência mesentérica | 1 |
| <input type="checkbox"/> Peritonite crônica | 1 |
| <input type="checkbox"/> Cirurgia gastrointestinal | 1 |
| <input type="checkbox"/> Fraqueza ou atrofia musc | 1 |
| <input type="checkbox"/> Artrite deformante | 1 |
| <input type="checkbox"/> Osteoporose com fratura | 1 |
| <input type="checkbox"/> Necrose avascular | 1 (2) |
| <input type="checkbox"/> Osteomielite | 1 |
| <input type="checkbox"/> Alopecia cicatricial | 1 |
| <input type="checkbox"/> Panículo/lesão extensa | 1 |
| <input type="checkbox"/> Úlcera de pele > 6 meses | 1 |
| <input type="checkbox"/> Falência gonadal prematura | 1 |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | 1 |
| <input type="checkbox"/> Malignidade | 1 (2) |

() TOTAL