



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Hiperuricemia no lúpus eritematoso sistêmico: está associada a manifestações neuropsiquiátricas da doença?

Mahdi Sheikh^a, Shafieh Movassaghi^{a,*}, Mohammad Khaledi^b e Maryam Moghaddassi^a

^a Tehran University of Medical Sciences, Rheumatology Research Center, Teerã, Irã

^b Tehran University of Medical Sciences, Imam-Khodemi Hospital, Department of Neurology, Teerã, Irã

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 25 de fevereiro de 2015

Aceito em 12 de maio de 2015

On-line em 17 de julho de 2015

Palavras-chave:

Neurologia

Neuropatia

Lúpus eritematoso sistêmico

Acidente vascular encefálico

Ácido úrico

R E S U M O

Objetivos: Avaliar a associação entre a hiperuricemia e diferentes manifestações neuropsiquiátricas e os fatores de risco para AVE em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Métodos: Este estudo foi feito em 204 pacientes com LES que foram internados em um centro de referência de atenção terciária. Todos os participantes preencheram um questionário padronizado e os prontuários médicos foram analisados quanto à ocorrência de eventos trombóticos arteriais ou venosos, acidente vascular encefálico, convulsão, depressão, cefaleia, psicose e neuropatia periférica. Além disso, foram coletadas amostras de sangue para se mensurarem os níveis de ácido úrico, triglicerídeos (TG), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e colesterol total do sangue.

Resultados: A hiperuricemia (ácido úrico sérico ≥ 6 mg/dL para mulheres e ≥ 7 mg/dL para homens) foi detectada em 16,1% dos pacientes com LES e esteve significativamente associada à ocorrência de AVE (OR, 2,38; IC 95%, 1,2-7,24) e neuropatia periférica (OR, 3,49; IC 95%, 1,52-12,23), independentemente da hipertensão arterial e da hiperlipidemia. A hiperuricemia também esteve significativamente associada à hipertensão arterial (OR, 7,76; IC 95%, 2,72-15,76), hiperlipidemia (OR, 5,05; IC 95%, 1,59-11,32) e história de trombose arterial (OR, 4,95; 95% CI, 1,98-15,34), independentemente da idade e do índice de massa corporal.

Conclusões: A hiperuricemia em pacientes com LES está independentemente associada à ocorrência de acidente vascular encefálico e neuropatia periférica. Também está independentemente associada à hipertensão, hiperlipidemia e história de trombose arterial, que são os principais fatores de risco para acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio em pacientes com LES.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: dr.s.movassaghi@gmail.com (S. Movassaghi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.05.002>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hyperuricemia in systemic lupus erythematosus: is it associated with the neuropsychiatric manifestations of the disease?

A B S T R A C T

Keywords:

Neurology

Neuropathy

Systemic lupus erythematosus

Stroke

Uric acid

Objectives: To assess the association between hyperuricemia and different neuropsychiatric manifestations and stroke risk factors in systematic lupus erythematosus (SLE) patients.

Methods: This study was conducted on 204 SLE patients who were admitted to a tertiary referral center. A standardized questionnaire was completed for all the participants and the medical records were reviewed regarding the occurrence of arterial or venous thrombotic events, stroke, seizure, depression, headache, psychosis, and peripheral neuropathy. In addition blood samples were drawn to obtain serum uric acid, triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and total cholesterol levels.

Results: Hyperuricemia (serum uric acid ≥ 6 mg/dl for women and ≥ 7 mg/dl for men) was detected in 16.1% of SLE patients and was significantly associated with the occurrence of stroke (OR, 2.38; 95%CI, 1.2-7.24), and peripheral neuropathy (OR, 3.49; 95% CI, 1.52-12.23), independent of hypertension and hyperlipidemia. Hyperuricemia was also significantly associated with hypertension (OR, 7.76; 95% CI, 2.72-15.76), hyperlipidemia (OR, 5.05; 95% CI, 1.59-11.32), and history of arterial thrombosis (OR, 4.95; 95% CI, 1.98-15.34), independent of age and body mass index.

Conclusions: Hyperuricemia in SLE patients is independently associated with the occurrence of stroke and peripheral neuropathy. It is also independently associated with hypertension, hyperlipidemia, and history of arterial thrombosis, which are the major stroke and myocardial infarction risk factors in SLE patients.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O ácido úrico, o produto final da degradação da purina, é formado no fígado a partir de proteínas precursoras e é excretado pelos rins e intestinos. Em concentrações fisiológicas, o ácido úrico apresenta uma excelente atividade antioxidante; no entanto, quando o ácido úrico excede os seus níveis fisiológicos, pode propagar o dano oxidativo. Além disso, a elevação crônica do ácido úrico constitui um fator de risco para muitas doenças, uma vez que pode promover a inflamação e a disfunção endotelial.^{1,2}

A hiperuricemia é um fator de risco para o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico.³ Além disso, níveis mais elevados de ácido úrico após um AVE agudo são um preditor de mau prognóstico e maiores taxas de evento vascular futuro.⁴ A hiperuricemia também foi associada a neuropatia periférica no diabetes.⁵ Portanto, alguns pesquisadores recomendam a redução dos níveis de ácido úrico no plasma para reduzir o risco de eventos vasculares futuros em populações de alto risco.^{4,6}

O envolvimento neurológico e os eventos vasculares têm uma ampla variação de frequência (12-95%) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e muito comumente podem ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade nesses pacientes.⁷ Com base nos estudos que mostraram níveis mais elevados de ácido úrico em pacientes com LES^{8,9} e nos estudos que documentaram o efeito prejudicial do ácido úrico no sistema nervoso,⁶ postula-se que a hiperuricemia em pacientes com LES pode aumentar o risco de envolvimento neurológico e eventos vasculares durante o curso da doença.

Na extensa pesquisa feita, não foram encontrados estudos que avaliassem a relação entre os níveis séricos de ácido úrico e as diferentes manifestações neuropsiquiátricas do LES. Não se sabe se um nível sérico de ácido úrico elevado em pacientes com LES constitui um fator de risco para envolvimento neurológico, psiquiátrico e vascular futuro. A identificação dessas associações é muito importante e pode ajudar na identificação de um fator de risco modificável para os eventos neurológicos e vasculares em pacientes com LES.

Fez-se este estudo a fim de avaliar o efeito da hiperuricemia sobre as diferentes manifestações neurológicas nos pacientes com LES; também tentou-se avaliar as associações entre os níveis séricos de ácido úrico e a pressão arterial e o perfil lipídico dos pacientes e a ocorrência de eventos vasculares e trombóticos.

Materiais e métodos

População e desenho do estudo

Este estudo foi feito com pacientes com LES admitidos em nosso centro (um hospital de referência de atenção terciária) entre março de 2011 e fevereiro de 2014. Participaram do estudo 235 pacientes com LES que atenderam aos critérios de LES do American College of Rheumatology (ACR)¹⁰; 31 deles foram excluídos em decorrência dos seguintes critérios: história de tabagismo; uso de opioides ou álcool; e história de infecções, febre ou uso de antibiótico durante as duas semanas anteriores. Depois de obter um consentimento informado por escrito, 204 pacientes com LES entre 18 e 54 anos completaram

o estudo, que foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa de nosso instituto.

Coleta de dados e amostra

Após a entrada no estudo, foi preenchido um questionário padronizado para cada participante por meio de entrevistas, análise de prontuários médicos e exames físicos. O questionário consistia em antecedentes demográficos, clínicos e sociais, assim como perguntas relacionadas com o índice de massa corporal (IMC), duração da doença e tratamentos recebidos e sua duração. Os prontuários dos pacientes foram pesquisados e foram coletadas as seguintes informações: ocorrência de eventos trombóticos arteriais ou venosos documentados por estudos de imagem, ocorrência de acidente vascular encefálico documentado por estudos de imagem, convulsão de início recente demonstrada por um eletroencefalograma anormal (EEG) que não tenha sido decorrente de infecção ou distúrbios metabólicos, presença de depressão, cefaleia, psicose decorrente de lúpus conforme definido pelo ACR e índice de atividade do LES (SLE disease activity index, Sledai)^{10,11} e neuropatia periférica documentada por estudos de eletromiografia (EMG) e velocidade de condução nervosa (VCN). Além disso, foram coletadas amostras de sangue para análise dos níveis séricos de ácido úrico, creatinina, ureia (BUN), triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol total. Os níveis de ácido úrico foram determinados pelo método colorimétrico enzimático e todos os exames laboratoriais foram feitos por uma pessoa que desconhecia os resultados dos questionários.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram feitas com o *software* estatístico SPSS (versão 18.0.0: PASW, Chicago, IL). Foram usados o teste de qui-quadrado, o teste exato de Fisher, o teste T para amostras independentes, a análise de variância unicausal e a análise da correlação de Pearson para avaliar as correlações e as relações entre as variáveis. A regressão logística multivariada foi usada para avaliar a dependência dos resultados obtidos. O tamanho da amostra foi calculado para um erro alfa de 0,05, um nível desejado de precisão absoluta (*d*) de 0,05 e um efeito de delineamento (*DEFF*) de 1. Usaram-se o *odds ratio* estimado (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e os valores de P para avaliar a significância estatística das associações e correlações entre as variáveis.

Resultados

Estatísticas descritivas

Concordaram em participar do estudo 235 pacientes com LES; desses, 31 foram excluídos. Dos 31 pacientes excluídos, 16 tinham um histórico de tabagismo e uso de opioides ou álcool e 15 apresentaram infecções ou haviam usado antibióticos durante as duas semanas anteriores. Os 204 pacientes restantes completaram o estudo. No momento da entrada, as características da população expressas em média $\pm$ desvio padrão (DP) foram as seguintes: idade dos participantes,

35,3 $\pm$ 11,4 anos; duração da doença, 6 $\pm$ 4 anos; IMC, 25,6 $\pm$ 4; creatinina sérica, 0,9 $\pm$ 0,4 mg/dL; BUN, 20,4 $\pm$ 9,2 mg/dL; e ácido úrico sérico, 4,7 $\pm$ 1,5 mg/dL.

Não foram observadas diferenças significativas nos dados demográficos dos pacientes com LES com e sem hiperuricemia (tabela 1). Não houve diferença significativa entre os medicamentos usados pelos participantes em cada grupo (tabela 2).

Dos participantes que completaram o estudo, 40 (19,6%) eram do sexo masculino, 69 (33,8%) tinham hipertensão arterial (definida como pressão arterial sistólica $\geq$ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica $\geq$ 90 mmHg ou em tratamento com fármacos anti-hipertensivos), 43 (21%) tinham hiperlipidemia (definido como colesterol total sérico $\geq$ 240 mg/dL, LDL $\geq$ 160 mg/dL ou TG $\geq$ 200 mg/dL),¹² 22 (10,7%) tinham experimentado pelo menos uma crise convulsiva, 10 (4,9%) apresentavam diagnóstico de psicose, 23 (11,27%) tinham depressão, 55 (26,9%) tinham uma cefaleia intensa, 19 (9,3%) haviam experimentado AVE, 12 (5,8%) tinham neuropatia periférica, 50 (24,5%) tiveram pelo menos uma formação de trombo venoso e 20 (9,8%) tiveram pelo menos uma formação de trombo arterial.

Associação entre a hiperuricemia e as diferentes manifestações neurológicas do lúpus eritematoso sistêmico

A hiperuricemia foi definida como um ácido úrico sérico $\geq$ 6 mg/dL para mulheres e $\geq$ 7 mg/dL para homens.¹³ A hiperuricemia foi detectada em 33 pacientes com LES (16,1%) e esteve significativamente associada com a ocorrência de AVE ($p=0,001$), psicose ($p=0,03$), neuropatia periférica ($p=0,001$) e cefaleia ($p=0,003$). Não houve associação estatisticamente significativa entre hiperuricemia e convulsões ($p=0,3$) ou depressão ($p=0,4$) (tabela 3).

Associações entre os níveis séricos de ácido úrico e os diferentes fatores de risco conhecidos para acidente vascular encefálico

Com base nos coeficientes de correlação de Pearson, os níveis séricos de ácido úrico estiveram significativamente correlacionados com a pressão arterial ($r=0,5$, $p=0,000$), colesterol total ($r=0,3$, $p=0,000$), TG ($r=0,03$, $p=0,000$) e LDL ($r=0,2$, $p=0,004$). Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de ácido úrico e a idade, IMC ou nível de HDL dos participantes. A hiperuricemia esteve significativamente associada à hipertensão arterial ($p=0,000$), hiperlipidemia ($p=0,000$) e trombose arterial ($p=0,000$), ao passo que não houve associação significativa entre a hiperuricemia e a trombose venosa ($p=0,3$) (tabela 4).

Dependência dos resultados obtidos

Por meio de uma regressão logística multivariada, após o ajuste para hipertensão arterial e hiperlipidemia, a hiperuricemia permaneceu significativamente associada ao AVE ($B=0,87$, $p=0,04$) e neuropatia periférica ($B=1,25$, $p=0,04$), mas não à psicose ($B=1,2$, $p=0,1$) nem cefaleia ($B=1,01$, $p=0,05$) (tabela 3).

Tabela 1 – Características demográficas e alguns marcadores laboratoriais dos participantes com e sem hiperuricemia

Característica	Hiperuricemia		p
	Sim (n = 33)	Não (n = 171)	
Idade (anos) (média ± DP)	37,6 ± 13,2	34,7 ± 10,9	0,2
Duração da doença (anos) (média ± DP)	6,3 ± 4	6 ± 4	0,8
IMC (média ± DP)	25,1 ± 5	25,7 ± 4,8	0,5
Gênero masculino [Número (%)]	9 (27,3%)	31 (18,1%)	0,1
PCR (Média ± DP)	8,7 ± 15	9 ± 31,7	0,9
VHS (Média ± DP)	42 ± 36,7	28,8 ± 26,2	0,05
ANA positivo [Número (%)]	26 (78,7%)	123 (71,9%)	0,2
Anti ds-DNA positivo [Número (%)]	23 (69,6%)	97 (56,7%)	0,1

DP, desvio-padrão; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; ANA, anticorpo anti nuclear; Anti ds-DNA, anti-DNA de cadeia dupla.

Tabela 2 – Fármacos usados pelos participantes com e sem hiperuricemia

Fármaco	Hiperuricemia		p
	Sim (n = 33)	Não (n = 171)	
Prednisolon	33 (100%)	166 (97%)	0,4
Hidroxicloroquina	16 (48,4%)	102 (59,6%)	0,1
Cellcept	13 (39,3%)	57 (33,3%)	0,3
Azatioprina	7 (21,2%)	48 (28%)	0,2
Aspirina	3 (9%)	20 (11,6%)	0,4
Estatinas	4 (12,1%)	26 (15,2%)	0,4
Cálcio	7 (21,2%)	64 (37,4%)	0,05

Tabela 3 – Associação entre a hiperuricemia e diferentes manifestações neuropsiquiátricas do LES

Manifestações neurológicas do LES	Hiperuricemia		OR bruto (IC 95%)	OR ajustado ^a (IC 95%)
	Sim (n = 33) N (%)	Não (n = 171) N (%)		
AVE (n = 19)	8 (24,2%)	11 (6,4%) ^b	4,65 (1,7-12,69)	2,38 (1,2-7,24)
Convulsão (n = 22)	5 (15,1%)	17 (9,9%)	1,61 (0,55-4,74)	1,4 (0,45-7,7)
Cefaleia (n = 55)	16 (48,5%)	39 (22,8%) ^c	3,18 (1,47-6,88)	2,74 (0,98-9,88)
Neuropatia periférica (n = 12)	6 (18,2%)	6 (3,5%) ^b	6,11 (1,83-20,34)	3,49 (1,52-12,23)
Psicose (n = 10)	4 (12,1%)	6 (3,5%) ^c	3,79 (1-14,27)	3,32 (0,9-16,11)
Depressão (n = 23)	5 (15,2%)	18 (10,5%)	1,51 (0,52-4,42)	1,1 (0,35-5,64)

LES, lúpus eritematoso sistêmico; OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; AVE, acidente vascular encefálico.

^a Ajustado para hipertensão e hiperlipidemia.

^b p < 0,05 para a comparação entre os dois grupos, com e sem hiperuricemia, após a feitura de regressão logística.

^c p < 0,05 para comparação entre os dois grupos, com e sem hiperuricemia.

Tabela 4 – Associação entre a hiperuricemia e diferentes fatores de risco conhecidos para AVE

Fator de risco	Hiperuricemia		OR bruto (IC 95%)	OR ajustado ^a (IC 95%)
	Sim (n = 33) N (%)	Não (n = 171) N (%)		
Hipertensão arterial (n = 69)	25 (75,8%)	44 (25,7%) ^b	9,02 (3,79-21,46)	7,76 (2,72-15,76)
Hiperlipidemia (n = 43)	17 (51,5%)	26 (15,2%) ^b	5,92 (2,66-13,19)	5,05 (1,59-11,32)
Hx de trombose arterial (n = 20)	9 (27,3%)	11 (6,4%) ^b	5,45 (2,04-14,53)	4,95 (1,98-15,34)
Hx de trombose venosa (n = 50)	10 (30,3%)	40 (23,4%)	1,42 (0,62-3,24)	1,22 (0,54-5,67)

OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; AVE, acidente vascular encefálico; Hx, história.

^a Ajustados para a idade e índice de massa corporal (IMC).

^b p < 0,05 para comparação entre dois grupos, com e sem hiperuricemia.

Após o ajuste para a idade e IMC, a hiperuricemia permaneceu significativamente associada à hipertensão arterial ($B=2,05$, $p=0,000$), hiperlipidemia ($B=1,62$, $p=0,006$) e trombose arterial ($B=1,6$, $p=0,001$). (tabela 4)

Discussão

Hiperuricemia e lúpus eritematoso sistêmico

No estudo atual, foi detectada hiperuricemia em 16,1% dos pacientes com LES (22% dos homens e 16,4% das mulheres), o que caracteriza uma prevalência de hiperuricemia mais elevada do que na população normal, conforme relatado por estudos feitos a mesma região com os mesmos pontos de corte.¹⁴ Isso está de acordo com outros estudos que mostraram níveis mais elevados de ácido úrico em pacientes com LES.^{8,9} A maior prevalência de hiperuricemia em pacientes com LES pode ser decorrente de diversos mecanismos endógenos e exógenos, como a inflamação, a hipertensão e o envolvimento renal, que são prevalentes em pacientes com LES e foram identificados como fatores que provocam a hiperuricemia por meio de diferentes mecanismos.¹⁵⁻¹⁹ Por outro lado, o aumento dos níveis de ácido úrico pode agravar a inflamação, a hipertensão e a doença renal¹⁵⁻¹⁹ e configurar assim um ciclo vicioso. A hiperatividade da enzima xantina-oxidase em pacientes com LES⁸ e alguns dos fármacos usados no tratamento dessa doença²⁰ encontram-se entre as outras possíveis razões para a maior prevalência de hiperuricemia em pacientes com LES.

Hiperuricemia e hiperlipidemia

Neste estudo, o nível sérico de ácido úrico esteve significativamente correlacionado com os níveis séricos de TG, LDL e colesterol total e a hiperuricemia esteve significativamente associada com a hiperlipidemia, independentemente da idade e do IMC. Esses resultados estão de acordo com outros estudos que envolveram modelos humanos e animais.^{21,22} A hiperuricemia parece ter uma interação mútua com os altos níveis séricos de TG e colesterol e formam, assim, um ciclo vicioso, ao passo que alguns estudos têm mostrado que os lipídios e a hipertrigliceridemia aumentam os níveis séricos de ácido úrico por meio de uma elevação em sua absorção nos túbulos renais e também pelo incremento na produção de ácido úrico e aceleram a síntese *de novo* das purinas.²³ Outros estudos têm documentado que o ácido úrico pode ter um papel contributivo no aumento dos níveis séricos de TG, LDL e colesterol total. Nakagawa et al., em seu estudo sobre o efeito de ácido úrico na síndrome metabólica, documentaram que a redução no ácido úrico aumenta a sensibilidade à insulina, a obesidade e a hipertrigliceridemia. Também indicaram que o ácido úrico pode estar envolvido em uma superprodução ou redução na depuração dos TG.²¹ Em outro estudo, Bowden et al. documentaram que a hiperuricemia está associada a níveis elevados de colesterol total, LDL e apolipoproteína B (apo B) e uma redução provoca uma diminuição nos níveis séricos de LDL e colesterol total. Os autores citam que o ácido úrico é uma das principais causas de estresse oxidativo e liberação reduzida de óxido nítrico, o que, combinado com um aumento

na atividade da lipoproteína lipase, pode provocar altos níveis lipídicos e número de partículas. Além disso, acredita-se que a hiperuricemia prejudique a vasodilatação dependente do endotélio, principalmente por meio da oxidação de lipídeos, o que pode causar um aumento no nível de colesterol total.²²

Hiperuricemia e hipertensão arterial

Neste estudo de pacientes com LES, a hiperuricemia esteve significativamente associada à hipertensão, independentemente da idade e do IMC. Grayson et al., em sua metanálise da hiperuricemia e hipertensão incidente, que incluiu dados de 55.607 pacientes, encontraram um aumento significativo na taxa de risco ajustada para a hipertensão incidente em indivíduos com hiperuricemia, independentemente dos fatores de risco tradicionais para a hipertensão.¹⁵ Acredita-se agora que a hiperuricemia tem um papel causal na hipertensão arterial por meio de diferentes mecanismos; o ácido úrico ativa o sistema renina-angiotensina e regula negativamente a produção de óxido nítrico (NO) e leva, assim, à vasoconstrição. Outro efeito do ácido úrico, que se desenvolve ao longo do tempo, é a arteriosclerose mediada pelo ácido úrico; a absorção de ácido úrico pelas células de músculo liso vasculares provoca a ativação e a produção de fatores de crescimento e proteína quimiotática de monócitos-1, o que resulta na proliferação de células de músculo liso vascular, espessamento da parede vascular, perda da adesão vascular e alteração na pressão de natriurese.^{1,2,15-17}

Hiperuricemia, estado de hipercoagulabilidade e acidente vascular encefálico

No estudo atual, a hiperuricemia esteve significativamente associada ao AVE em pacientes com LES, independentemente da hipertensão arterial e da hiperlipidemia. Isso está de acordo com outros estudos feitos em populações gerais. Um estudo prospectivo de 12 a 15 anos recém-publicado por Storhaug et al., que incluiu 5.700 participantes sem fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares, documentou que um aumento de 1 DP (1,47 mg/dL) no ácido úrico sérico esteve significativamente associado a um aumento de 22% no risco de AVE isquêmico e risco 13% maior de mortalidade por qualquer causa.²⁴ Além disso, em nosso estudo, a hiperuricemia esteve independentemente associada a uma história de pelo menos um evento de trombose arterial. Esses importantes achados sugerem que a hiperuricemia pode aumentar o risco de AVE, não só pelo aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão e hiperlipidemia, como mencionado anteriormente, como também por outros mecanismos; a hiperuricemia tem sido associada à ativação das plaquetas e um aumento da adesão plaquetária.^{25,26} Assim, os pacientes com hiperuricemia podem ter um risco aumentado de formação de trombos. Além disso, a hiperuricemia tem sido associada à progressão da aterosclerose, por meio da promoção da oxigenação do colesterol LDL e facilitação da peroxidação lipídica.^{3,4,6} Além disso, a hiperuricemia pode causar disfunção endotelial, reduzir a produção de NO e levar a um tônus vascular prejudicado que pode contribuir para alterações isquêmicas.^{1,2,15,24}

Hiperuricemia e neuropatia periférica

Em nosso estudo, a hiperuricemia esteve significativamente associada à neuropatia periférica em pacientes com LES, independentemente da hipertensão e da hiperlipidemia. Esse importante achado sugere que a hiperuricemia pode ter um efeito prejudicial sobre o sistema nervoso periférico. Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes diabéticos. Papanas et al., em seu estudo com 64 pacientes diabéticos, detectou uma correlação significativa entre o ácido úrico e a pontuação de neuropatia decorrente da deficiência. Eles também indicaram que os pacientes diabéticos com neuropatia periférica tinham níveis séricos aumentados de ácido úrico em comparação aos níveis em aqueles sem neuropatia.⁵ O papel exato do ácido úrico na neuropatia periférica permanece desconhecido; no entanto, o ácido úrico pode influenciar na neuropatia periférica em razão do dano oxidativo e da disfunção endotelial vascular que causa. Estudos têm mostrado que quando o ácido úrico excede o seu valor fisiológico no plasma, pode propagar danos oxidativos e causar estresse oxidativo,^{1,2,22} o que induz a danos neuronais; o estresse oxidativo é o mediador central da apoptose, neuroinflamação e insuficiência bioenergética em neurônios.²⁷ Além disso, a hiperuricemia promove a inflamação e a disfunção endotelial e reduz a produção e a biodisponibilidade de NO.^{1,2,15} A disfunção endotelial e os baixos níveis de NO podem levar à constrição dos vasos sanguíneos que irrigam o nervo, o que contribui para a lesão desse nervo.²⁸

Conclusão

A hiperuricemia é prevalente entre pacientes com LES e está significativamente associada ao AVE e à neuropatia periférica em pacientes com LES. Também está significativamente associada à hipertensão, à hiperlipidemia e a uma história positiva de trombose arterial, que são os principais fatores de risco para AVE e infarto agudo do miocárdio. São necessários estudos com seguimento que mensurem o ácido úrico sérico no início e ao longo do curso da doença para avaliar o efeito da hiperuricemia na progressão das manifestações neuropsiquiátricas do LES e sua morbidade durante o curso da doença. Além disso, são necessários estudos de intervenção para determinar a utilidade prática de reduzir os níveis séricos de ácido úrico no paciente com LES.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Sepideh Seifi e ao Dr. Amir Mirbagheri por sua contribuição na elaboração do estudo. Esta pesquisa foi financiada pelo Centro de Pesquisa de Reumatologia.

REFERÊNCIAS

1. De Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2012;4:12.
2. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2008;27:608-19.
3. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation*. 2006;37:1503-7.
4. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation*. 2003;34:1951-6.
5. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, Demetriou M, Papazoglou D, Gioka T, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011;62:291-5.
6. Kanellis J, Johnson RJ. Editorial comment – Elevated uric acid and ischemic stroke: accumulating evidence that it is injurious and not neuroprotective. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation*. 2003;34:1956-7.
7. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PloS One*. 2013;8:e55843.
8. Nikolenko Iu I, Siniachenko OV, Anan'eva MN, Nikolenko V, Dubiaga VV, Shchukin IN. Hyperuricemia and disorders in content of amino acids-purine precursors in patients with autoimmune diseases and gout. *Likars'ka sprava/Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy*; 2005. p. 34-6.
9. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2010;35:325-32.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40:1725.
11. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and Rheumatism*. 1992;35:630-40.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
13. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*. 2004;4:9.
14. Sadr SM, Namayandeh SM, Moadares MM, Rafiei M. Serum uric acid levels and its association with cardiovascular risk factors. *Iranian Journal of Public Health*. 2009;38:53-9.
15. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63:102-10.
16. Feig DI. Hyperuricemia and hypertension. 1. *Advances in chronic kidney disease*. 2012;19:377-85.
17. Krishnan E. Interaction of inflammation, hyperuricemia, and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009-2010. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000157.

18. Yang Z, Liang Y, Xi W, Zhu Y, Li C, Zhong R. Association of serum uric acid with lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2011;31:743-8.
19. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-kappaB signaling pathway. *PloS one*. 2012;7:e39738.
20. Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Seminars in Nephrology*. 2005;25:50-5.
21. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Renal Physiology*. 2006;290:F625-31.
22. Bowden RG, Shelmadine BD, Moreillon JJ, Deike E, Griggs JO, Wilson RL. Effects of uric acid on lipid levels in CKD patients in a randomized controlled trial. *Cardiology Research*. 2013;4:56-63.
23. Shelmadine B, Bowden RG, Wilson RL, Beavers D, Hartman J. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2009;9:385-9.
24. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, Eriksen BO, Lochen ML, Zykova S, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromso Study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13:115.
25. Ding DD, Wang W, Cui ZG, Wang HY. Changes of platelet alpha-particle membrane protein, platelet activating factor and platelet parameters in patients with hyperuricemia. *Journal of Experimental Hmatology/Chinese Association of Pathophysiology*. 2012;20:394-7.
26. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *The Journal of Clinical Investigation*. 1977;60:999-1007.
27. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biology*. 2014;2:289-95.
28. Veves A, Akbari CM, Primavera J, Donaghue VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes*. 1998;47:457-63.