

Antimaláricos e perfil lipídico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Carina Rossoni¹, Melissa Cláudia Bisi², Mauro Waldemar Keiserman³, Henrique Luiz Staub⁴

RESUMO

Recentemente, vem-se atribuindo uma influência benéfica dos antimaláricos no perfil lipídico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Neste estudo transversal, avaliamos o efeito da cloroquina nos níveis de colesterol de uma população brasileira com LES. O estudo avaliou 60 pacientes, 95% dos quais, mulheres, sendo a idade média 48,7 anos (DP 13,3 anos). Em 27 casos (45%), sobrepeso ou obesidade estava presente. Trinta e quatro pacientes (56,6%) usavam cloroquina em uma dosagem padrão, enquanto 33 (55%) usavam corticosteroides. Hipercolesterolemia foi detectada em 26 pacientes (43,3%), e baixos níveis de colesterol HDL em 18 (30%). Colesterolemia normal foi observada igualmente em usuários e não usuários de antimaláricos ($P > 0,20$). Após ajuste para a ingestão de estatina e corticosteroide através de análise multivariada, os níveis de colesterol total e colesterol HDL não diferiram significativamente em usuários e não usuários de cloroquina ($P > 0,05$). A ingestão de cloroquina não se associou a um baixo índice de massa corporal ($P = 0,314$). Nossos achados sugerem que a ingestão de antimaláricos por si não distingue perfis lipídicos em pacientes com LES.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, antimaláricos, colesterol.

[*Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):383-7] ©Elsevier Editora Ltda

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é um distúrbio crônico autoimune caracterizado por inflamação microvascular.¹ A cloroquina é muito usada para o tratamento do LES, sendo seu emprego precoce no LES “incompleto” associado com retardo na instalação do distúrbio.² A influência dos antimaláricos no perfil lipídico tem sido alvo de interesse recente, devido a um suposto efeito antilipêmico daqueles medicamentos.³ Este estudo transversal avaliou o perfil lipídico de usuários e não usuários de cloroquina.

Pacientes do nosso centro de referência com LES de acordo com os critérios⁴ de 1997 foram incluídos no estudo após assinarem o termo de consentimento informado. Índice de massa corporal (IMC) acima de 24,9 foi considerado anormal.⁵ Os níveis de colesterol total e colesterol HDL^{6,7} foram obtidos através de revisão de prontuário médico em não usuários e usuários atuais de antimaláricos (hidroxicloroquina, 400 mg/dia,

ou difosfato de cloroquina, 250 mg/dia, por pelo menos seis meses). Os pacientes que tomassem doses menores de qualquer dos antimaláricos foram excluídos do estudo. Os níveis de triglicérides e de colesterol LDL não foram incluídos neste estudo devido à falta de informação nos prontuários médicos. O teste do qui-quadrado foi usado na comparação de variáveis categóricas, e o teste *t* de Student foi utilizado na comparação das variáveis contínuas. O nível de significância adotado foi 5% ($p < 0,05$). Os dados foram ajustados para ingestão de estatina e corticosteroides através de análise multivariada. A associação de ingestão de cloroquina com alterações no IMC também foi avaliada. O programa SPSS para Windows, versão 13 (Chicago, IL, EUA), foi usado para todas as análises. Este estudo foi aprovado pelo comitê local de ética (protocolo 07/04067)

Este estudo analisou 60 pacientes, sendo 57 (95%) do sexo feminino, e a idade média global, 48,7 anos. A raça branca

Recebido em 23/01/2011. Aprovado, após revisão, em 03/05/2011. Os autores declaram inexistência de conflito de interesse.

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUC-RS, Brasil.

1. Nutricionista; Mestre. PUC-RS

2. Médico residente; Hospital São Lucas da PUC-RS

3. Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUC-RS; Reumatologista

4. Professor do Serviço de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUC-RS; PhD.

Correspondência para: Dr. Henrique Staub. Av. Ipiranga 6690/220. Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90610-000. E-mail: henriquestaub@terra.com.br

predominou (53 pacientes, 88,3%). A duração média da doença foi de nove anos. O IMC de 27 pacientes (45%) foi maior do que 24,9, sendo o IMC médio das mulheres 25,5, e o dos homens, 24,5. Trinta e quatro pacientes (56,6%) estavam usando a dosagem padrão dos antimaláricos, enquanto 33 (55%) usavam corticosteroides. Dezenove pacientes (31,7%) tomavam os dois medicamentos, e 19 pacientes (31,7%) usavam estatinas. Vinte e seis pacientes (43,3%) apresentavam níveis elevados de colesterol total (acima de 200 mg/dL),⁷ enquanto 18 pacientes (30%) apresentavam níveis baixos de colesterol HDL (abaixo de 40 mg/dL).⁷

O nível médio de colesterol total dos não usuários de cloroquina foi 203,9 mg/dL (DP 29,5), e dos usuários foi de 200,8 mg/dL (DP 63,4). Esses dados não diferiram significativamente ($P = 0,799$). Quanto ao colesterol HDL, o nível médio foi de 55,8 mg/dL (DP 12,8) nos não usuários, e 57,8 mg/dL (DP 13,8) nos usuários ($P = 0,571$). Níveis normais de colesterol total foram observados em 46,2% dos não usuários e em 64,7% dos usuários de cloroquina ($P = 0,240$). Níveis normais de colesterol HDL foram detectados em 69,2% de não usuários e em 70,6% dos usuários ($P = 1,000$). Após ajuste para a ingestão de estatina, os níveis de colesterol total ($P = 0,428$) e colesterol HDL ($P = 0,964$) não diferiram nos usuários e não usuários de cloroquina. Após ajuste para a ingestão de corticosteroide, a ingestão de cloroquina uma vez mais não se relacionou às variações de colesterol total ($P = 0,139$) nem às de colesterol HDL ($P = 0,909$). A ingestão de antimaláricos não se associou ao $IMC < 20$ ($P = 0,314$).

No nosso estudo, cerca de metade da população com LES tinha sobrepeso ou era obesa. Sabe-se que o IMC está aumentado no LES, e a obesidade comporta-se como um contribuidor independente da incapacidade funcional e das alterações inflamatórias em pacientes com LES.⁸ Vale ressaltar que o excesso de peso e uma prevalência aumentada de síndrome metabólica foram recentemente relatados em uma grande coorte de pacientes com LES.⁹

No nosso estudo, os níveis médios de colesterol total e colesterol HDL não diferiram significativamente entre usuários e não usuários de cloroquina. Níveis normais de colesterol total foram mais frequentes em usuários de cloroquina, mas tal achado não teve significado estatístico. Níveis normais de colesterol HDL, no entanto, foram igualmente observados nos dois grupos. Após ajuste para a ingestão de estatina e corticosteroide, os níveis de colesterol total e colesterol HDL mais uma vez não diferiram de modo significativo entre usuários e não usuários de antimaláricos.

Tem-se atribuído à cloroquina uma ação antilipêmica no LES.¹⁰ Em um estudo de 18 pacientes com LES controlados para ingestão diária de esteroide, aqueles usando

hidroxicloroquina apresentaram uma redução de 35%-54% nos níveis de triglicerídeos totais, colesterol e apolipoproteína CIII em comparação aos não usuários.¹¹ A influência do tratamento de três meses com cloroquina no metabolismo lipídico foi avaliada em 34 pacientes com LES; os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos mostravam-se significativamente reduzidos ao final do estudo, mas os dados não foram ajustados para a ingestão de estatina e esteroide.¹² Em pacientes com artrite reumatoide e LES, o tratamento com hidroxicloroquina associou-se com baixos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, independentemente da administração concomitante de esteroides.¹³

Em concordância com os nossos resultados, a cloroquina não teve efeito significativo no perfil lipídico sérico de pacientes chineses com LES.¹⁴ Uma revisão sistemática recente mostrou uma fraca evidência de efeito dos antimaláricos nos níveis lipídicos de pacientes com LES.¹⁵

O estudo dos perfis nutricional e lipídico no LES pode ser de difícil interpretação, devido à heterogeneidade dos achados clínicos, duração e atividade da doença, e ampla variedade de agentes terapêuticos utilizados nesses pacientes. A dose da prednisona, por exemplo, variou bastante na nossa pesquisa, de tal modo que a estratificação da dose seria inapropriada para fins estatísticos. O perfil lipídico não foi ajustado para a atividade da doença no nosso estudo, tendo-se que considerar uma tendência a maior atividade da doença entre os usuários de cloroquina. O tamanho da amostra também pode limitar nossas conclusões.

No geral, a nossa população com LES mostrou uma prevalência considerável de sobrepeso. Após ajuste para a ingestão de estatina e esteroide, o uso de cloroquina não distinguiu perfis lipídicos, nem houve relação com as alterações de IMC. O esclarecimento do efeito dos antimaláricos no perfil lipídico de pacientes com LES requer estudos adicionais, preferencialmente longitudinais.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Manzi S. Lupus update: perspective and clinical pearls. *Cleve Clin J Med* 2009; 76:137-42.
- James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR *et al.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:401-9.
- Ardoin SP, Sandborg C, Schanberg LE. Management of dyslipidemia in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16:618-26.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (Letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.

5. World Health Organization - WHO. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series n° 854. Geneva, Switzerland: WHO, 1995.
6. NCEP - National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
7. High blood cholesterol. National Heart, Lung, and Blood Institute. http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hbc/HBC_all.html. Accessed April 19, 2010.
8. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3651-59.
9. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD *et al*. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI). *J Clin Rheumatol* 2007; 13:128-33.
10. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Amoura Z, Piette JC. Hydroxychloroquine and systemic lupus: a reappraisal. *Rev Med Interne* 2008; 29:735-7.
11. Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, Blankenhorn DH. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20:661-5.
12. Wozniacka A, Lesiak A, Smigielski J, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine influence on lipid metabolism and selected laboratory parameters. *Przegl Lek* 2005; 62:855-9.
13. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990; 89:322-6.
14. Tam LS, Li EK, Lam CW, Tomlinson B. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus* 2000; 9:413-6.
15. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20-8.