

Lupus Eritematoso Sistêmico: Novo Fator de Risco para Aterosclerose?

Is Systemic Lupus Erythematosus a New Risk Factor for Atherosclerosis?

Beatriz Funayama Alvarenga Freire, Rogério Cardoso da Silva, Alexandre Todorovic Fabro, Daniela Cristina dos Santos

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP - Botucatu, SP

OBJETIVO

Avaliar a prevalência de eventos cardiovasculares (ECV) secundários à aterosclerose em pacientes com lupus eritematoso sistêmico (LES) e correlacioná-los aos tradicionais fatores de risco, tempo de doença e drogas utilizadas na terapia.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo através da coleta e análise dos dados contidos nos prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado há no mínimo dois anos e seguidos desde 1992. Foram considerados ECV: angina do peito (AP), IAM e acidente vascular cerebral (AVC) de causa não relacionada à atividade do LES. Foram computados os fatores de risco para aterosclerose e dados sobre tratamento.

RESULTADOS

Foram analisados 71 prontuários. A média de idade dos pacientes foi de $34,2 \pm 12,7$ anos; 68 mulheres e três homens; 58 caucasóides (81,6%). Dez (14,08%) apresentaram ECV. Os pacientes nos quais os eventos cardiovasculares foram observados apresentavam idade mais elevada ($42,7$ vs $32,8$ anos $p=0,0021$) e maior tempo de doença ($10,8$ vs $7,2$ anos $p=0,011$). Os tradicionais fatores de risco, as doses diárias e cumulativas de esteróides, imunossupressores e antimaláricos não apresentaram diferença estatística significativa entre pacientes que apresentaram ou não ECV.

CONCLUSÃO

A prevalência de secundários à aterosclerose no LES foi semelhante ao da literatura, 14,08%. Os tradicionais fatores de risco não mostraram associação com a ocorrência ou não de ECV no LES. Os pacientes nos quais os eventos cardiovasculares foram observados apresentavam idade mais elevada e maior tempo de doença. É precoce estabelecer-se que o LES possa ser um fator independente no desenvolvimento da aterosclerose.

PALAVRAS-CHAVE

Lupus eritematoso sistêmico, aterosclerose, doença cardiovascular.

OBJECTIVE

To evaluate the prevalence of cardiovascular events (CVE) secondary to atherosclerosis in lupus patients and correlate them to the traditional risk factors, disease duration and drug therapy used.

METHODS

A retrospective study was carried out based on data obtained from patients' charts. Patients included were those who had a lupus diagnosis confirmed at least two years before inclusion in the study and had been followed since 1992. CVE were characterized as MI, angina pectoris and stroke non-related to lupus activity. Risk factors and drugs used for treatment were recorded.

RESULTS

Seventy-one charts were analyzed. Patients' mean age was $34,2 \pm 12,7$ years; 68 were women and three were men; 58 were Caucasian (81.6%). Ten (14.08%) presented CVE. Patients in whom CVE were observed were older (42.7 vs. 32.8 years $p=0.0021$) and presented longer disease duration (10.8 vs. 7.2 years $p=0.011$). The traditional risk factors, daily and cumulative doses of steroids, immunosuppressive drugs and antimalarial drugs were not significant when patients with and without CVE were compared.

CONCLUSION

The prevalence of CVE secondary to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE) was 14.08%. The traditional risk factors were not associated with the development of CVE in lupus patients. Patients that presented cardiovascular events were older and presented longer disease duration. It is a premature conclusion to establish SLE as an independent risk factor for atherosclerosis development.

KEY WORDS

Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, cardiovascular disease.

Lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica, inflamatória e auto-imune que acomete difusamente o tecido conjuntivo de maneira crônica. Apresenta distribuição universal com prevalência de 14,8 a 50,8 casos por 100.000 habitantes e incidência de 1,8 a 7,6 por 100.000 habitantes em estudos americanos¹.

As manifestações iniciais da doença podem ser agudas ou insidiosas. Os sintomas geralmente são inespecíficos e incluem artralgia, mialgia, náuseas, vômitos, cefaléia, depressão, adinamia, emagrecimento e febre, variavelmente combinados. Podem apresentar-se de forma leve ou grave, intermitente ou persistente. Todos os órgãos podem ser acometidos, com envolvimento preferencial de articulações, pele, rins, serosas e vasos².

O grau de morbidade da doença é alto e pode ser representado, sobretudo, pelo comprometimento renal que ocorre em quase todos os pacientes em algum momento durante o curso da doença. As causas mais comuns de morte são o acometimento renal e as complicações infecciosas³.

Nos anos 70, trabalhos realizados em países desenvolvidos, nos quais as mortes por infecções eram pouco comuns, começaram a mostrar que o infarto do miocárdio era uma importante causa de morte entre os pacientes lúpicos. O primeiro desses trabalhos foi publicado por Urowitz e cols. em 1976, cujo estudo mostrou que 45% das mortes ocorridas entre os portadores de LES haviam sido por doenças cardiovasculares secundárias a processo ateromatoso⁴. O padrão da curva de mortalidade era bimodal. O primeiro pico, considerado precoce (menos de 2 anos de doença), ocorria devido à atividade aguda da doença e/ou infecção. O segundo pico, considerado tardio (mais de 2 anos de doença), também incluía as mortes ocorridas por doença aguda e/ou infecção, porém, 30% delas foram relacionadas ao envolvimento cardíaco e cérebro-vascular secundário à aterosclerose, de intensidades moderada a severa, presente em vários casos. Outro estudo revelou que a incidência de infarto do miocárdio no LES é 50 vezes maior quando comparada a mulheres sem LES, pertencentes à mesma faixa etária⁵. A maioria das mortes acontece em mulheres antes dos 55 anos de idade e, freqüentemente, não menopausadas. Angina pectoris pode ocorrer em 6,5% a 15,8% dos casos⁶. Somam-se a esses, outros trabalhos que mostram dados semelhantes, fundamentando a hipótese de que mulheres com LES têm maior probabilidade de desenvolver processo aterosclerótico^{7,8}.

A introdução dos esteróides no tratamento do LES é apontada por alguns como fundamental no surgimento da aterosclerose precoce nesses pacientes, já que na era pré-esteróides os eventos vasculares representavam menos de 10% de todas as mortes⁹. O estudo de autópsias de pacientes com LES mostrou que 42% dos que receberam terapia com esteróides por mais de um ano tinham significativa formação de placas em pelo menos um vaso coronário e metade deles com história de infarto do miocárdio⁶. No entanto, outros autores falharam em

mostrar associação de doses cumulativas ou máximas de esteróides ou duração da terapêutica com doença arterial coronariana¹⁰. A extensão e a intensidade do envolvimento dos esteróides nesses achados ainda é discutível^{11,12}.

A presença de doença ativa com vasculites, que são freqüentes nesses pacientes, pode levar a maior comprometimento vascular e disfunção endotelial, então, é possível que pacientes que tenham maior número de recidivas tenham maior chance de lesão endotelial e, em conseqüência, mais aterosclerose¹³.

Eventos clínicos, como angina pectoris e infarto do miocárdio, são usados como base para as análises da maioria dos trabalhos nessa área. Entretanto, a freqüência de aterosclerose subclínica varia de 4% a 23% nos diferentes estudos, de acordo com as técnicas empregadas na sua detecção¹⁴. Assim, a real incidência de aterosclerose pode estar sendo subdiagnosticada.

Estudos ultra-sonográficos das artérias carótidas de pacientes com LES constataram que 40% delas possuem pelo menos uma placa ateromatosa nestes vasos. A prevalência de placas aumenta com o aumento da idade. Apesar disso, 22% das mulheres em pré-menopausa apresentavam placa antes dos 45 anos¹⁵.

Como se observa, o aceleração do processo aterosclerótico em pacientes com LES é um problema real e indiscutível na atualidade, principalmente pelos índices de morbidade e mortalidade do infarto do miocárdio, sua principal forma de apresentação.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de eventos cardiovasculares secundários a processo aterosclerótico na população de pacientes com LES que são atendidos em hospital universitário e correlacioná-los aos conhecidos fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose.

MÉTODOS

O estudo foi retrospectivo, através da coleta e análise dos dados obtidos dos prontuários hospitalares de pacientes com LES que preencheram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) para classificação de LES¹⁶, cujos diagnósticos foram confirmados há no mínimo dois anos, seguidos durante o período de janeiro de 1992 a dezembro de 2003 e iniciado após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Foram considerados eventos cardiovasculares secundários à aterosclerose: angina pectoris, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. O diagnóstico do evento foi feito clínico-laboratorialmente e foram afastadas as causas diretas de lesão por atividade da doença de base. Assim, não foram considerados os eventos quando comprovada a presença de vasculite e suas complicações secundárias ao LES em atividade.

Os tradicionais fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose foram assim computados e definidos: tabagismo; índice de massa corpórea calculado em kg/m²; presença de doença renal foi considerada se a filtração

glomerular era menor que 50 ml/min; drogas em uso: dosagem e duração do uso de esteróides, antimaláricos, imunossupressores e terapia de reposição hormonal (TRH). Diabetes foi definido quando presentes sintomas clássicos (polidipsia, poliúria e perda de peso inexplicável) associados à concentração plasmática de glicose superior ou igual a 200 mg/dl em dosagem casual; ou glicemia plasmática após jejum de pelo menos 8 horas superior ou igual a 126mg/dl; ou glicemia plasmática após duas horas superior ou igual a 200mg/dl durante o teste oral de tolerância a glicose¹⁷. A presença de hipertensão foi definida quando presentes pressão arterial sistólica superior a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg em pelo menos dois ou mais registros ou em tratamento anti-hipertensivo¹⁸. A história familiar de doença coronariana prematura foi considerada positiva, se ocorrida em familiar de primeiro grau do sexo masculino, com idade inferior a 55 anos ou do sexo feminino, inferior a 65 anos¹⁹. A análise do perfil lipídico em jejum foi considerada fator de risco, se lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) superior ou igual a 160mg/dl, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) inferior a 40 mg/dl e colesterol total superior ou igual a 240 mg/dl¹⁹.

Ao final do estudo, foram analisados o número de pacientes com LES que apresentaram eventos cardiovasculares após dois anos de doença e a correlação entre os tradicionais fatores de risco e a presença de eventos cardiovasculares.

Metodologia estatística - Foram apresentados os percentuais de indivíduos com LES segundo sexo, faixa etária, cor, procedência, presença ou não de aterosclerose, presença ou não de diabetes, presença ou não de doenças renais, histórico familiar de aterosclerose e uso de drogas.

Calcularam-se os valores médios e desvios-padrão das variáveis relativas ao perfil lipídico, bem como as associações entre os fatores de risco e a presença de aterosclerose por meio do qui-quadrado e da regressão logística²⁰.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram analisados 71 prontuários de pacientes com LES, 68 do sexo feminino e três do masculino, com média de $34,2 \pm 12,7$ anos de idade. A raça preponderante foi a caucasiana, com 58 indivíduos (81,6%), seguida da mestiça, com oito (11,2%), negra, com quatro (5,63%) e asiática, com um (1,4%), (tab. 1). Dez (14,08%) pacientes apresentaram algum evento secundário à aterosclerose: angina do peito em cinco (7,04%), infarto agudo do miocárdio em três (4,22%) e acidente vascular cerebral em dois (2,81%).

A frequência dos fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose pode ser vista na tabela 2 e estes foram assim distribuídos: 26 (36,6%) eram tabagistas, 16 (22,53%) possuíam história familiar de evento secundário à aterosclerose, dois apresentavam diabetes melito (2,81%), 17 (23,94%) eram hipertensos, seis (8,45%) apresentavam nefropatia, 67 (94,36%) faziam uso crônico de corticoesteróides, 27 (38,02%) usavam antimaláricos na terapia, doze (16,9%) foram tratados com ciclofosfamida e o índice médio de massa corpórea (IMC) foi de $24,0 \pm 1,3$ kg/m². A análise do perfil lipídico contou com 51 pacientes dos quais 22 (43,13%) apresentaram hipercolesterolemia e 20 (39,21%) hipertrigliceridemia. A dosagem do LDL-colesterol foi documentada em 39 pacientes e 16 (41,02%) apresentavam níveis elevados. Nenhum destes parâmetros apresentou diferença estatística significativa quando comparados com os pacientes que não apresentaram qualquer evento vascular secundário à aterosclerose. Saliencia-se que o perfil lipídico não foi encontrado em 28,1% dos prontuários analisados.

Os pacientes com eventos cardiovasculares apresentavam idade mais elevada ($42,7 \pm 10,9$ anos $p=0,021$) e maior tempo de doença ($10,8 \pm 3,6$ anos $p=0,011$) como mostra a tabela 3. As doses diárias médias e cumulativas anuais de corticoesteróides foram de $23,1 \pm 7,4$ mg ($p>0,05$) e $8.414,3 \pm 2.702,9$ mg ($p>0,05$), respectivamente. A dose média diária de antimaláricos foi de $250,5 \pm 176,2$ mg ($p>0,05$) e a anual $91.080,0 \pm 64.040,5$ mg ($p>0,05$). Os imunossupressores foram usados na dose diária média de $23,6 \pm 12,5$ mg ($p>0,05$) e anual de $8.678,5 \pm$

Tabela 1 - Distribuição de freqüências dos pacientes segundo sexo, raça e presença de evento aterosclerótico

	Evento Aterosclerótico				Total
	Sim		Não		
	n	%	n	%	n
Sexo feminino	10	14,7	58	85,3	68
Sexo masculino	-	-	3	100,0	3
Raça caucasiana	6	10,3	52	89,7	58
Raça mestiça	2	25,0	6	75,0	8
Raça negra	2	50,0	2	50,0	4
Raça asiática	-	-	1	100,0	1
Total	10	14,1	61	85,9	71

4.640,3 mg ($p > 0,05$). Nenhuma paciente fazia uso de terapia de reposição hormonal.

O perfil do grupo de pacientes que apresentaram eventos vasculares mostrou ser composto por dez mulheres: seis caucasianas (60%), duas mestiças (20%) e duas negras (20%). A idade mínima foi de 33 e a máxima de 66 anos. Três eram tabagistas (30%), duas apresentavam história familiar de evento cardiovascular secundário à aterosclerose (20%), duas eram hipertensas

(20%), uma apresentava nefropatia (10%), nove (90%) faziam uso de corticoesteróides, cinco (50 %) de antimaláricos e quatro (40 %) de imunossupressores. As dosagens lipídicas foram realizadas em oito pacientes, a hipercolesterolemia estava presente em cinco (62,5%) e hipertrigliceridemia em três (37,5%). LDL-colesterol foi dosado em quatro pacientes e duas apresentaram elevação de seus níveis. Nenhuma era diabética. O IMC deste grupo foi de $23,97 \pm 1,35 \text{ kg/m}^2$ (26 – 22,36), portanto, nenhuma era obesa.

Tabela 2 - Distribuição de freqüências dos pacientes segundo variáveis qualitativas e evento aterosclerótico

Variável	Evento Aterosclerótico					Total n
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Tabagismo	3	11,5	23	88,5	26	
Sem tabagismo	7	15,6	38	84,4	45	
História familiar de DCV	1	6,2	15	93,8	16	
Sem história familiar de DCV	9	16,4	46	83,6	54	
Diabetes	-	-	2	100,0	2	
Sem diabetes	10	14,5	59	85,5	69	
Hipertensão arterial	3	17,6	14	82,4	17	
Sem hipertensão arterial	7	13,0	47	87,0	54	
Nefropatia	1	16,7	5	83,3	6	
Sem nefropatia	9	13,8	56	86,2	65	
Uso de CTE	9	13,4	58	86,6	67	
Sem uso de CTE	1	25,0	3	75,0	4	
Uso de A/M	4	14,8	23	85,2	27	
Sem uso de A/M	6	13,6	38	86,4	44	
Uso de IMN	4	33,3	8	66,7	12	
Sem uso de IMN	6	10,2	53	89,8	59	
Hipercolesterolemia	6	27,3	16	72,7	22	
Sem hipercolesterolemia	2	6,9	27	93,1	29	
Hipertrigliceridemia	4	20,0	16	80,0	20	
Sem hipertigliceridemia	4	12,9	27	87,1	31	
Aumento de LDL-colest.	2	12,5	14	87,5	16	
Sem aumento de LDL-colest.	2	8,7	21	91,3	23	

DCV - doença cardiovascular; CTE - corticosteróide; A/M - antimalárico; IMN - imunossupressor.

Tabela 3 - Distribuição de freqüências segundo variáveis quantitativas e presença de evento aterosclerótico

Variáveis	Evento Aterosclerótico	
	Sim	Não
Idade (anos)	42,7 ± 10,9	32,8 ± 12,5*
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 1,3	24,3 ± 3,4
Tempo de doença (anos)	10,8 ± 3,6	7,2 ± 4,2*
Dose diária de CTE (mg)	23,1 ± 7,4	18,9 ± 8,8
Dose anual de CTE (mg)	8414,3 ± 2702,9	7122,4 ± 3294,4
Dose diária de AM (mg)	250,5 ± 176,2	158,0 ± 82,8
Dose anual de AM (mg)	91080,0 ± 64040,5	57573,6 ± 30153,8
Dose diária de IMS (mg)	23,6 ± 12,5	26,5 ± 23,9
Dose anual de IMS (mg)	8678,5 ± 4640,3	9680,4 ± 8744,0

CTE - corticosteróide; AM - antimalárico; IMS - imunossupressor; * $P < 0,05$.

DISCUSSÃO

O LES é um protótipo de doença inflamatória que afeta secundariamente o sistema vascular. As manifestações vasculares tipicamente associadas ao LES são variáveis e incluem vasculites, vasoespasmos e tromboembolismo. A sobrevida da doença aumentou com as novas e melhores formas terapêuticas, o que possibilitou o surgimento de novas complicações vasculares como a doença vascular aterosclerótica prematura²¹. Neste estudo, a prevalência desse tipo de evento vascular foi de 14,08% numa população de pacientes com LES seguida num hospital universitário. Angina do peito ocorreu em cinco (7,04%) dos pacientes, infarto agudo do miocárdio em três (4,22%) e acidente vascular cerebral em dois (2,81%). Na literatura, este número é variável de acordo com o método utilizado. Nos estudos retrospectivos em que foram consideradas somente as manifestações clínicas coronarianas, ou seja, angina pectoris e IAM, a prevalência foi de 6%, porém, em estudos prospectivos e de autópsia este número cresce para 2 a 19,8% e 10 a 54% respectivamente, para angina pectoris e IAM¹⁴.

Apesar de não totalmente conhecida, a aterogênese no LES pode estar relacionada a características próprias da doença e sua terapêutica.

A análise dos tradicionais fatores de risco e evento cardiovascular não mostrou correlação positiva. Assim, neste grupo de pacientes, a presença de fatores como tabagismo, hipertensão, diabetes ou dislipidemia contribuem, mas possivelmente não são os fatores de maior importância nesta doença²².

Neste estudo, o acometimento renal não mostrou associação com a presença de eventos cardiovasculares. No entanto, a síndrome nefrótica, comum na nefrite lúpica, também pode causar distúrbios lipídicos e aumento dos níveis de homocisteína, além de outras complicações²³. A homocisteína é considerada um "novo" fator de risco independente no desenvolvimento da aterosclerose em pacientes com LES, possui efeito tóxico direto sobre o endotélio, é pró-trombótica, aumenta produção de colágeno e diminui a disponibilidade de óxido nítrico²⁴. Níveis plasmáticos elevados de homocisteína podem ser encontrados em 15% de pacientes com LES associados ao sexo masculino, presença de insuficiência renal, uso de prednisona, níveis baixos de vitamina B, ácido fólico e piridoxina²⁵. Infelizmente, a dosagem de homocisteína não é realizada como parte da rotina laboratorial no nosso meio.

A análise dos níveis lipídicos dos pacientes deste estudo não foi realizada em 20 (28,16%) dos 71 indivíduos e a dosagem de LDL-colesterol, em 32 (45%) deles. Somente em quatro pacientes do grupo com ECV foi dosado o nível de LDL-colesterol, o que sugere a pouca preocupação dos clínicos neste particular, provavelmente por estarem envolvidos no pronto tratamento da doença de base. Assim, devido ao grande número de pacientes sem a dosagem dos lípidos, este parâmetro deve ser considerado com reservas. A hipercolesterolemia foi encontrada em 22 (43,13%), hipertrigliceridemia em 20 (39,21%) e LDL-colesterol elevado em 16 (41,02%). Este

perfil lipídico não mostrou significância estatística quando associado à ocorrência dos eventos cardiovasculares. No entanto, dentro do grupo que apresentou algum evento cardiovascular, dos dez pacientes, cinco (50%) apresentavam hipercolesterolemia, três hipertrigliceridemia e dois aumento do LDL-colesterol.

O tratamento do LES, especialmente o uso de esteróides, pode também influenciar o processo aterosclerótico. Acredita-se que este tratamento seja aterogênico, parcialmente devido aos efeitos sobre as lipoproteínas plasmáticas. A elevação dos níveis lipídicos circulantes no LES pode ser explicada por vários mecanismos. O uso por tempo prolongado de corticoesteróides é sabidamente responsável pela elevação dos níveis de colesterol total, triglicérides, apolipoproteína B e por promover distribuição anormal de subclasses de lipoproteínas de alta densidade²⁶. Por outro lado, a inflamação está implicada na aterosclerose e, então, o tratamento com esteróides poderia ter efeito protetivo. Os estudos já publicados a este respeito são conflitantes.

Neste estudo, porém, não houve correlação entre o uso de esteróides e evento cardiovascular. Tanto o tempo de uso como a dose cumulativa destas drogas não se mostraram significantes. Acredita-se que o uso de prednisona não possa ser considerado fator de risco isolado no desenvolvimento da aterosclerose. O tempo de uso pode também representar duração mais longa da doença e um sub-grupo de pacientes com doença mais severa. Todavia, a prednisona pode indiretamente acelerar o processo por aumentar outros tradicionais fatores de risco: hipercolesterolemia, hipertensão e obesidade¹⁴. Fala a favor desta consideração o fato de que, neste estudo, os pacientes nos quais os eventos cardiovasculares foram observados apresentavam idade mais elevada (42,7 vs 32,8 anos $p=0,0021$) e maior tempo de doença (10,8 vs 7,2 anos $p=0,011$).

Jimenez e cols.²⁷ e Roman e cols.²⁸ encontraram correlação negativa entre presença de placa em carótida e altas doses médias diárias de prednisolona. No entanto, outros estudos encontraram correlação positiva entre uso de esteróides, ECV e aumento da espessura do espaço intima-média da artéria carótida comum medida por ultra-sonografia^{15,29}. Claramente, o papel do tratamento com esteróides na evolução de ECV no LES necessita de maiores investigações.

A ciclofosfamida foi o outro agente imunossupressor utilizado pelos pacientes deste estudo. Esta droga foi administrada em forma de pulsoterapia na qual são administradas doses de 1g via endovenosa a cada seis semanas. Não foi encontrada associação significativa entre o uso da ciclofosfamida e pacientes com ou sem ECV. Outros estudos mostraram que o tratamento com imunossupressores pode estar relacionado ao restabelecimento da função endotelial de pacientes com vasculites primárias³⁰. Em pacientes com LES, a terapia mais agressiva apresentou correlação negativa com aterosclerose, o que sugere que uma terapia mais vigorosa possa diminuir a probabilidade de ocorrer

aterosclerose²⁸. Assim, é razoável que em pacientes que apresentam vasculites cutâneas e/ou sistêmicas, cujo controle do processo inflamatório tenha sido precoce e agressivamente realizado, tenham melhor função endotelial e, em conseqüência, menor chance de aterosclerose.

Este estudo mostrou que, dos 71 pacientes analisados, somente 27 deles faziam uso de antimaláricos (38,02%). Estes fármacos, como a hidroxicloroquina e a quinacrina, são indicados no tratamento do LES por serem agentes poupadores de corticoesteróides, fotoprotetores e por mostrarem-se efetivos na melhora do quadro articular. Notadamente, podem reduzir de 10 a 12% o nível de colesterol total e 12% o nível de LDL em pacientes lúpicos em uso de esteróides³¹. Além deste papel antiaterogênico, os antimaláricos mostraram ser benéficos na hiperglicemia e exercer papel anti-trombótico auxiliando, portanto, também no controle de outros fatores de risco¹⁴. Assim, sendo drogas de relativa segurança, deveriam ser usadas com maior freqüência nesse tipo de paciente.

Outros mecanismos podem estar envolvidos na aterogênese precoce no LES, os quais não foram objetos deste estudo, porém são de relevância.

A produção patológica de auto-anticorpos no LES é característica. Vários desses anticorpos estão envolvidos ora diretamente na lesão endotelial ora na produção e/ou indução da expressão de fatores inflamatórios que acabam por lesar o endotélio. Vale a pena citar os anticorpos antifosfolípides³² e os anticorpos antiLDL oxidada, estes últimos também considerados membros da família dos antifosfolípides, e os anticorpos antiprotrombina^{33,34}. Estes anticorpos predispoem pacientes com LES à trombose venosa e doença arterial e foram associados a aterogênese em estudos *in vitro*³⁵⁻⁴⁰. Seu papel patogênico na aterosclerose ainda não está claro. Outros anticorpos, como o antilipase, foram detectados em 47% dos soros de pacientes com LES e podem levar à elevação dos níveis de triglicérides devido ao não catabolismo dos quilomicrons, atividade da lipase que é bloqueada⁴¹.

A produção patológica de auto-anticorpos no LES envolve interligações de CD40 ligante (CD40L) presente nos linfócitos T e CD40 na célula B⁴². Nesses pacientes, há expressão aumentada de CD40L e aumento do número de células positivas para CD40L que incluem as células endoteliais. A ligação pode induzir produção e expressão das moléculas de adesão que facilitarão a inflamação e lesão vascular tanto no LES como na aterosclerose⁴³.

O acometimento vascular é outra característica do

LES em atividade e pode ocorrer em diferentes sítios cutâneos e/ou sistêmicos na forma de vasculites. A lesão inflamatória à parede vascular pode levar à injúria endotelial e conseqüentemente à disfunção endotelial, considerada o primeiro passo para a aterosclerose. A disfunção endotelial foi demonstrada em estudo na doença em atividade⁴⁴, mas não foi encontrada em pacientes quiescentes (dados não publicados). Possivelmente, à semelhança dos achados em pacientes com vasculites primárias, a função endotelial possa ser restabelecida após tratamento da atividade do LES.

Deve-se também considerar que a maior incidência de eventos cardiovasculares secundários à aterosclerose no LES possa estar associada ao aumento nos níveis de proteína C reativa, imunocomplexos circulantes, proteínas do complemento e homocisteína encontrados nesta doença⁴⁵⁻⁴⁸, mas que não foram objeto deste estudo.

Finalmente, ressaltam-se as limitações do presente estudo, por se tratar de análise retrospectiva e dados importantes como o perfil lipídico completo de todos os pacientes não terem sido obtidos. Então, torna-se de fundamental importância que o clínico fique atento não só ao tratamento da doença ativa, mas também deve atuar na prevenção e/ou diagnóstico e tratamento dos fatores associados à aterosclerose precocemente.

CONCLUSÃO

A prevalência de ECV secundários à aterosclerose no LES foi semelhante ao da literatura, 14,08%.

Os tradicionais fatores de risco, exceto perfil lipídico que não pôde ser incluído, não mostraram associação com a ocorrência ou não de ECV no LES.

Os pacientes nos quais os eventos cardiovasculares foram observados apresentavam idade mais elevada e maior tempo de doença.

É precoce estabelecer-se que o LES possa ser um fator independente no desenvolvimento da aterosclerose.

Agradecimentos

Agradecemos à Prof^a. Dra. Lídia Raquel de Carvalho, do Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP, pela análise estatística.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Arch Int Med 1974;134:1027-35.
2. Dubois EL, Tufanelli DE. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. JAMA 1964; 90:377-86.
3. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forwzesk S, Dubois EL. Systemic lupus erythematosus survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981; 245(9):934-8.
4. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1976;60:221-5.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie, JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with Framingham study. Am J Epidemiol 1997; 145(5): 408-15.
6. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 1992;93:513-9.



7. Helve T. Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and cause of death in SLE patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 43-6.
8. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-64.
9. Dubois EL, Wurzchowiechi M, Cox MB, Wiener DM. Duration and death in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1974; 227: 1399-402.
10. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-9.
11. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and changes induced in it by corticosteroids therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58: 243-64.
12. Shome GP, Sakachi M, Yamame K, et al. Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus. A retrospective study of 65 patients treated with prednisone. *Japan J Med* 1989; 28: 599-603.
13. Freire BFA. Aterosclerose no lupus eritematoso sistêmico. *Temas de reumatologia* 2001; 2(4): 119-24.
14. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9: 170-5.
15. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 51-60.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
17. No authors listed. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997;20(7):1183-97.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
19. No authors listed. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
20. Fisher LD and Van Belle G. *Biostatistics: A methodology for the health sciences*. New York: John Wiley & Sons, 1993.
21. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519-27.
22. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2331-7.
23. Falaschi F, Ravell A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43(6):1405-9.
24. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
25. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-4.
26. Formiga F, Meco JF, Pinto X, et al. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001; 10:359-63.
27. Jimenez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology(Oxford)*.
28. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.
29. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1071-7.
30. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 2000; 102:1470-2.
31. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26(2):325-30.
32. Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised lipoprotein and cardioliipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 341:923-5
33. Vaarala O, Puurunen M, Mänttari M, Manninen V, Aho K, Palosuo T. Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-age men. *Thromb Haemost* 1996; 75:456-9.
34. Bertolaccini MI, Atsumi T, Khamashta MA, Amengual O, Hughes GR. Autoantibodies to human prothrombin and clinical manifestations in 207 patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 1999; 25(6):1007-8.
35. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al. Anticardioliipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2:1211-4
36. George J, Harats D, Gilburd B, et al. Immunolocalization of β 2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques. Potential implications for lesions progression. *Circulation* 1999; 99:2227-30.
37. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of β 2-glycoprotein I and anticardioliipin antibodies in oxidatively modified low density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:569-73.
38. George J, Afek A, Gilburd B et al. Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with β 2-glycoprotein I. *Circulation* 1998; 98:1108-15.
39. Afek A, George J, Shoenfeld Y, et al. Enhancement of atherosclerosis in β 2-glycoprotein I-immunized apolipoprotein E-deficient mice. *Pathobiology* 1999; 67:19-25
40. Cuadrado MJ, Tinahones F, Camps MT, et al. Antiphospholipid, anti- β 2-glycoprotein I and anti-oxidized-low-density antibodies in antiphospholipid syndrome. *Q J Med* 1998; 91:619-26.
41. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, et al. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2957-63.
42. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, et al. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* 1996; 97:2063-73.
43. Kotowicz K, Dixon GL, Klein NJ, et al. Biological function of CD40 on human endothelial cells: costimulation with CD40 ligand and interleukin-4 selectively induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin resulting in preferential adhesion of lymphocytes. *Immunology* 2000; 100:441-8
44. Lima DS, Sato EI, Lima VC, et al. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 29:292-7.
45. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144:449-55.
46. Tedesco F, Fischetti F, Pausa M, et al. Complement-endothelial cell interactions: pathophysiological implications. *Mol Immunol* 1999; 36:261-268
47. Torzewski M, Klouche M, Hock J, et al. Immunohistochemical demonstration of enzymatically modified human LDL and its colocalization with the terminal complement complex in the early atherosclerotic lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:369-78.
48. Mustafa A, Nityanand S, Berglund L, et al. Circulating immune complexes in 50-year-old men as a strong and independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102:2576-81.