

Rosa Weiss Telles

**Estudo sobre a progressão da aterosclerose carotídea, a mortalidade e a síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna

Belo Horizonte

2010

T274e Telles, Rosa Weiss.  
Estudo sobre a progressão da aterosclerose carotídea, a mortalidade e a síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico [manuscrito]. / Rosa Weiss Telles. - - Belo Horizonte: 2010.  
173f.: il.  
Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.  
Co-Orientadora: Cristina Costa Duarte Lanna.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Aterosclerose. 3. Síndrome X Metabólica. 4. Mortalidade. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Lanna, Cristina Costa Duarte. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.  
NLM: WR 152

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Professor Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Professora Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitora de Pós-Graduação: Professor Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Renato de Lima dos Santos

**FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Professor Francisco José Penna

Vice-Diretor: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professora Anelise Impelziere Nogueira

**CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Coordenador: Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Coordenadora: Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-Coordenadora: Professora Valéria Maria de Azeredo Passos

**Representantes Docentes**

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Professora Valéria Maria Azeredo Passos

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professora Suely Meireles Rezende

Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso

Professor Marcus Vinícius Melo de Andrade

**Representante Discente:**

William Pedrosa de Lima

**Ao Rodrigo, que continua meu amor e companheiro.**

*“Jogue suas mãos para o céu*

*Agradeça se acaso tiver*

*Alguém que você gostaria que*

*Estivesse sempre com você*

*Na rua, na chuva, na fazenda*

*Ou numa casinha de sapê...”*

*Hylton*

**Às minhas crianças, presentes e ausentes neste**

**mundo, que, sem escolha, viveram**

**comigo esta jornada.**

## AGRADECIMENTOS

*“Sempre sei, realmente. (...) A que era: que existe uma receita, a norma dum caminho certo, estreito, de cada uma pessoa viver – e essa pauta cada um tem – mas a gente mesmo, no comum, não sabe encontrar; como é que, sozinho, por si, alguém ia poder encontrar e saber?”*

*João Guimarães Rosa*

Ao meu orientador, **Professor Antonio Luiz Pinho Ribeiro**, pelos anos passados e vindouros de convivência e aprendizado, e pelas inestimáveis contribuições para minha formação e para a concretização dos trabalhos realizados.

À minha co-orientadora, **Professora Cristina Costa Duarte Lanna**, pela presença constante, como exemplo de tranquilidade, dedicação e competência.

Ao **Professor Marco Antonio Parreiras de Carvalho**, coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG, pelo apoio em todos os momentos, inclusive os de grande dificuldade, e pela oportunidade de fazer parte desta família, que continua crescendo.

Às colegas, **Professora Gilda Aparecida Ferreira** e **Fabiana de Miranda Moura**, pela presença, conversas e incentivos, tão importantes para realização deste trabalho.

Aos médicos **Adriano José de Souza** e **Professor Túlio Pinho Navarro**, pela realização das ultrassonografias de carótidas dos pacientes que participaram do estudo.

Ao **Professor Vandack Nobre** pela confiança e apoio em um momento difícil e decisivo.

À **Professora Valéria Passos** e à **Professora Adriana Maria Kakehasi** pela participação na qualificação e pelas valiosas contribuições.

À **Neusa Beata de Almeida Nunes** sempre nossa “chefe”, pela paciência e dedicação.

Aos residentes em reumatologia **Cristiane Junqueira, Luciano Junqueira, Luana Machado e Fabrícia Simil** e às acadêmicas **Daniela Bresser, Fabiana de Lemos Sousa e Luciana Andrade Rodrigues** pela enorme contribuição na coleta de dados.

Aos **pacientes** com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas que pacientemente fizeram parte deste estudo. Aos **familiares** destes pacientes que por vezes, apesar da dificuldade e sofrimento, estiveram disponíveis para fornecer informações valiosas.

A minha crescente **família**, que continue crescendo! Em especial aos meus **Pais**, origem de tanto amor e razão de tanto orgulho.

## ***Resiliência***

***S.F. [ing. resilience (1824) 'elasticidade: capacidade rápida de recuperação']***

- 1. Fís. Propriedade que alguns corpos apresentam de retornar à forma original após terem sido submetidos a uma deformação elástica.***
- 2. Fig. Capacidade de se recobrar facilmente ou se adaptar à má sorte ou às mudanças.***

***Houaiss Dicionário da Língua Portuguesa***

***“Assaz o senhor sabe: a gente quer passar um rio a nado, e passa; mas vai dar na outra banda é num ponto muito mais em baixo, bem diverso do que em que primeiro se pensou. Viver não é muito perigoso?”***

***João Guimarães Rosa***

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam frequência aumentada de doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica e fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC). Alterações subclínicas de aterosclerose em carótidas já foram descritas no LES, correlacionando-se aos fatores de risco para DAC e às características do lúpus. No entanto, existem poucos trabalhos que avaliaram a progressão dessas alterações e os seus determinantes em lúpicos. Trabalhos sobre mortalidade em pacientes com LES têm demonstrado melhora importante da expectativa de vida desses pacientes em países desenvolvidos, contudo houve aumento da frequência de óbitos secundários à DCV. Estudos identificaram frequência variável de síndrome metabólica (SMet), um reconhecido fator de risco para diabetes mellitus e eventos cardiovasculares na população geral, em indivíduos com lúpus. **Objetivos:** Em pacientes com LES: determinar a progressão de alterações ateroscleróticas em carótidas e identificar os fatores determinantes dessa progressão; determinar a frequência e as causas de óbito, além de seus fatores de risco; e determinar a frequência de SMet e os fatores associados à síndrome. **Pacientes e Métodos:** A espessura do complexo médio-intimal (EMI) e a presença de placas ateroscleróticas foram pesquisadas por ultrassonografia de carótidas. A progressão da aterosclerose foi pesquisada em 157 dos 181 pacientes que participaram do estudo prospectivo sobre aterosclerose no LES, sendo definida como aumento da EMI da artéria carótida comum  $>0,15\text{mm}$  ou aumento do escore de placas. Os fatores previsores da progressão foram analisados dentre os fatores de risco tradicionais para DAC e as características do LES. Os 181 pacientes incluídos no período entre maio/2005 e fevereiro/2006 foram acompanhados até a última consulta no Serviço, o óbito ou a visita final do estudo entre outubro/2008 e julho/2009. As causas de morte e os seus fatores de risco foram analisados. Além disso, no momento da primeira avaliação foi determinado a



frequência da SMet e as associações com características do LES e fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da síndrome. **Resultados:** A progressão da aterosclerose carotídea foi identificada em 43 (27,4%) pacientes em intervalo de 39 (37-42) meses. Foram fatores previsores independentes da progressão a duração do LES e a presença de proteinúria nefrótica no início do acompanhamento. A mortalidade foi analisada considerando-se 179 pacientes com dados disponíveis ao final do período de observação de 3,3 (3,1-3,5) anos. Ocorreram 13 óbitos: falência de órgãos relacionada ao LES e infecção (cinco pacientes cada), atividade do LES e evento aterosclerótico (um cada). Não foi possível determinar a causa da isquemia mesentérica de um paciente. Foram fatores de risco para morte o maior índice de dano do LES, o uso de ciclofosfamida endovenosa e o diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide. No estudo transversal foram estudadas 162 pacientes, com média de idade (dp) de 38,8 (11,2) anos, das quais 32,1% tinham SMet. As variáveis independentemente associadas à síndrome foram: idade ao diagnóstico do LES, obesidade, colesterol LDL $\geq$ 100mg/dl, maior índice de dano do LES e proteinúria nefrótica. **Conclusões:** As alterações ateroscleróticas em carótidas progrediram em um significativo número de pacientes jovens com LES após um curto período de tempo. Foram fatores previsores da progressão características do próprio lúpus, independentemente dos fatores de risco tradicionais para DAC. Identificou-se alta frequência de óbito tardio associado ao próprio LES e à infecção. A DCV aterosclerótica não foi causa significativa de óbito nessa coorte, diferentemente dos dados registrados em países desenvolvidos. O diagnóstico de SMet foi frequente em pacientes com LES, sendo associado aos fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da síndrome e às características do próprio LES.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, doença cardiovascular, aterosclerose, fatores de risco, ultrassonografia de carótidas, mortalidade, sobrevida, síndrome metabólica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a high frequency of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) and traditional risk factors for coronary heart disease (CHD). The subclinical carotid atherosclerosis has already been described in lupus patients. Nevertheless, few data has been published about the rate and determinants of progression of carotid atherosclerosis in these patients. The mortality in SLE has significantly improved in the past decades in developed countries, although CVD has been identified as an important cause of late death in these individuals. The frequency of metabolic syndrome (MetS) in lupus patients has been described with different results. Its diagnosis indicates an increased relative risk of diabetes and cardiovascular events in general population.

**Objectives:** To determine the rate and determinants of carotid atherosclerosis progression in a group of patients attending the Rheumatology Service of Hospital das Clínicas/UFMG. To study the causes of death and to identify the risk factors for death in this cohort. To determine the frequency of MetS and the variables associated with it in lupus patients. **Patients and**

**Methods:** Carotid intima-media thickness (IMT) and plaque were obtained by ultrasound in 157 lupus patients out of 181 patients initially included in a prospective study. Progression of atherosclerosis was defined by either an increase of common carotid  $IMT > 0.15\text{mm}$  or a higher plaque score. Traditional risk factors for CHD and SLE-related factors were assessed longitudinally and the predictors of progression were assessed. The 181 patients initially enrolled from May 2005 to February 2006 were followed up to either the last visit at outpatient clinic, death or end of study visit (from October 2008 to July 2009). Causes of death were defined on the basis of death certificates, medical records and information collected from doctors and relatives. Variables predicting mortality were studied. At baseline the frequency of MetS and the variables associated to it diagnosis were analyzed. **Results:**

Progression of atherosclerosis was identified in 43 (27.4%) patients, at an interval of 39(37-42) months. Independent determinants of atherosclerosis progression were: lupus duration and nephrotic proteinuria at baseline. The mortality could be evaluated in 179 patients. Among them, 13 (7.3%) patients died due to end-organ failure (5), infection (5), disease activity (1) and atherosclerosis (1). Independent predictors of mortality were a higher damage index score, cyclophosphamide use and antiphospholipid syndrome. The frequency of MetS in the 162 females patients [38.8 (11.2) years old] was 32.1%. Obesity, LDL cholesterol $\geq$ 100mg/dl, older age at lupus diagnosis, higher lupus damage index and nephrotic proteinuria were independently associated with MetS. **Conclusions:** Atherosclerosis progresses in a substantial number of young SLE patients during short-term follow up. SLE-related risk factors were associated with IMT and plaque progression after controlling for the traditional risk factors for CHD. This study presents a high frequency of late mortality in lupus patients due to SLE itself and infection. This result is not in agreement with the proposed bimodal pattern of lupus mortality and with the high frequency of atherosclerosis as a cause of death in developed countries. MetS was frequent in patients with lupus. The syndrome was associated not only with traditional risk factors for CHD, but also with lupus characteristics.

**Key-words:** systemic lupus erythematosus, cardiovascular disease, atherosclerosis, risk factors, metabolic syndrome, lupus mortality, lupus survival, carotid ultrasound

# SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	16
2	OBJETIVOS .....	24
2.1	Objetivos do Artigo I .....	24
2.2	Objetivos do Artigo II .....	25
2.3	Objetivos do Artigo III .....	26
3	ARTIGOS .....	27
3.1	ARTIGO I: Progressão aterosclerose carotídea no lúpus eritematoso sistêmico.....	27
3.1.1	Resumo .....	28
3.1.2	Abstract .....	29
3.1.3	Introdução .....	31
3.1.4	Pacientes e Métodos .....	33
3.1.5	Resultados .....	39
3.1.6	Discussão .....	42
3.1.7	Referências .....	47
3.1.8	Ilustrações .....	53
3.2	ARTIGO II: Causas de óbito e fatores de risco para morte entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico .....	59
3.2.1	Resumo .....	60
3.2.2	Abstract .....	61
3.2.3	Introdução .....	63
3.2.4	Pacientes e Métodos .....	65
3.2.5	Resultados .....	69

3.2.6	Discussão .....	72
3.2.7	Referências .....	76
3.2.8	Ilustrações .....	79
3.3	ARTIGO III: Síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: associação com fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e com características do lúpus .....	86
3.3.1	Resumo .....	87
3.3.2	Abstract .....	88
3.3.3	Introdução .....	90
3.3.4	Pacientes e Métodos .....	92
3.3.5	Resultados .....	95
3.3.6	Discussão .....	98
3.3.7	Referências .....	104
3.3.8	Ilustrações .....	108
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	112
	APÊNDICES .....	116
	APÊNDICE A – Carta de esclarecimento .....	116
	APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	118
	APÊNDICE C – Protocolo de pesquisa .....	119
	APÊNDICE D – Protocolo da ultrassonografia de carótidas .....	124
	APÊNDICE E – Artigo sobre alterações ateroscleróticas no lúpus eritematoso sistêmico, publicado .....	126
	APÊNDICE F – Comparação das características de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que participaram do estudo sobre progressão da aterosclerose subclínica em carótidas e os que não participaram .....	136

APÊNDICE G – Comparação entre os pacientes que realizaram a segunda ultrassonografia de carótidas e os pacientes que não a realizaram .....	138
APÊNDICE H – Fatores previsores da progressão aterosclerótica em carótidas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, análise univariada .....	140
APÊNDICE I – Associação entre proteinúria nefrótica e fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana .....	142
APÊNDICE J – Artigo sobre fatores de risco para doença arterial coronariana e doença cardiovascular manifesta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, publicado .....	143
APÊNDICE K – Comparação das características de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que participaram do estudo sobre síndrome metabólica e os que não participaram .....	153
APÊNDICE L – Artigo sobre síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, versão publicada .....	155
ANEXOS .....	163
ANEXO A – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos/UFMG .....	163
ANEXO B – Carta da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas/UFMG .....	164
ANEXO C – Critério de classificação para lúpus eritematoso sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia .....	165
ANEXO D – Critério de classificação de Sapporo para síndrome do anticorpo antifosfolípide .....	167

ANEXO E – Questionário para cálculo do índice de dano segundo proposto pelo <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR)</i> .....	169
ANEXO F – Formulário para cálculo do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico – SLEDAI-2k .....	172

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, que pode acometer vários órgãos e tecidos, em diversas combinações. A forma de apresentação clínica do LES é bastante heterogênea e caracteriza-se por períodos de exacerbação e remissão(1).

Nas últimas décadas, devido ao aumento da sobrevivência de indivíduos com LES, novas complicações e comorbidades têm sido reconhecidas. Dentre elas a doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica(2).

A DCV, cuja lesão característica é a placa aterosclerótica, possui etiologia multifatorial. Diversos fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), chamados tradicionais, estão associados ao aparecimento da placa e ao desenvolvimento da DCV subclínica(3) e manifesta(4). No entanto, nem todos os eventos cardiovasculares ocorrem em indivíduos com fatores de risco tradicionais identificados(5).

No LES, a DCV aterosclerótica e a aterosclerose subclínica têm sido diagnosticadas em frequência maior do que a esperada para a idade dos indivíduos acometidos em comparação à população geral. O risco de uma paciente com LES entre 35 e 44 anos apresentar infarto agudo do miocárdio é, aproximadamente, 50 vezes maior que o de uma mulher da população geral na mesma faixa etária(6). A causa desse risco aumentado ainda não está esclarecida. Sabe-se que a prevalência de fatores de risco tradicionais para DAC é maior em indivíduos com lúpus em comparação à população geral e que a presença desses fatores de risco associa-se à ocorrência de eventos cardiovasculares(7). No entanto, após controle para os fatores de risco identificados no estudo de Framingham, Esdaile *et al.* descreveram que as pacientes com LES mantiveram risco 8,3 vezes maior de apresentar



evento coronariano agudo e 6,7 vezes maior de desenvolverem acidente vascular cerebral(8). Dessa forma, o LES parece ser um fator de risco independente para aterosclerose.

O papel da inflamação na formação da placa aterosclerótica e no aparecimento da DCV manifesta tem sido cada vez mais enfatizado. As interações celulares na aterogênese são fundamentalmente semelhantes às de outras doenças inflamatórias e fibroproliferativas como cirrose hepática, artrite reumatóide e glomeruloesclerose renal. No vaso sanguíneo, o resultado dessas interações é a formação da placa aterosclerótica(9, 10). Desta forma, a inflamação sistêmica crônica característica do LES seria a responsável pelo surgimento da aterosclerose precoce e acelerada identificada nos pacientes com lúpus(11). No entanto, apesar de estudos isolados identificarem marcadores inflamatórios associados à aterosclerose no lúpus(12, 13), até o presente momento nenhum destes marcadores foi capaz de identificar, de forma consistente, quais pacientes desenvolverão eventos cardiovasculares. Características clínicas, laboratoriais e de tratamento do lúpus também já foram associadas à aterosclerose em diferentes coortes(14-16).

A aterosclerose subclínica em artérias carótidas, identificada pela ultrassonografia, tem sido descrita em pacientes com LES em frequência maior que a encontrada na população geral em estudos transversais(17-20). As alterações ateroscleróticas em carótidas; a saber, placa aterosclerótica e aumento da espessura do complexo médio-intimal (EMI); associam-se aos fatores de risco tradicionais para DAC e à ocorrência de eventos cardiovasculares na população geral e no LES(3, 15, 18, 21, 22).

Trabalhos publicados na literatura analisaram a progressão das alterações ateroscleróticas em carótidas na população geral(23) e em grupos específicos de indivíduos com fatores de risco tradicionais para DAC(24), bem como em pacientes com outras comorbidades, notadamente pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida(25, 26).

Esses estudos demonstraram a importância de fatores de risco tradicionais e não tradicionais para DAC na progressão da aterosclerose.

Até a presente data e de conhecimento dos autores, quatro artigos foram publicados determinando a progressão da aterosclerose em carótidas no LES e analisando possíveis fatores previsores desta progressão dentre fatores de risco para DAC e características do próprio lúpus(14, 27-29). Tais estudos foram realizados com casuísticas internacionais. Dos fatores de risco tradicionais para DAC analisados nestes quatro trabalhos, apenas o nível de triglicérides associou-se à progressão de placa aterosclerótica no estudo de Thompson *et al.*(29).

A síndrome metabólica (SMet) é caracterizada por um grupo inter-relacionado de fatores de risco para DAC que identifica indivíduos que apresentam maior chance de desenvolverem *diabetes mellitus* tipo 2 e eventos cardiovasculares(30). Além disso, caracteriza-se pela presença de adipocitocinas que conferem aos pacientes um estado pró-inflamatório, também comum ao LES(31, 32). Existem na literatura alguns trabalhos que descrevem a prevalência e os fatores associados à SMet no LES. No Brasil, dois trabalhos foram publicados e descreveram frequências diferentes da SMet em seus pacientes, a saber 20,2% e 30,4%(33, 34). A importância de identificar pacientes lúpicos com SMet, no contexto da DCV no LES, ainda não está definida.

A sobrevida de pacientes com LES melhorou consideravelmente nos últimos anos. A sobrevida estimada em cinco anos atingiu aproximadamente 95% a partir da década de 90 em países desenvolvidos(37). Entretanto, as estimativas de sobrevida do lúpus em países em desenvolvimento são substancialmente menores(38). Além disso, as doenças cardiovasculares figuram entre as principais causas de morte em países desenvolvidos, especialmente quando avaliados os óbitos ocorridos tardiamente na evolução do lúpus(2, 39). Em países em

desenvolvimento, em especial no Brasil, os dados são controversos e, aparentemente, divergentes dos dados publicados em países desenvolvidos(38, 40, 41).

Em 2004, iniciou-se no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG, uma linha de pesquisa sobre aterosclerose no LES. Dentro dessa linha foram desenvolvidos os trabalhos que constaram da dissertação de mestrado desta pesquisadora, encerrada em 2007. Durante o mestrado iniciamos a avaliação da DCV e seus fatores de risco em uma coorte de 172 pacientes, posteriormente acrescida de nove pacientes que fizeram o acompanhamento prospectivo, resultando em amostra final de 181 indivíduos. Esses pacientes foram incluídos consecutivamente na coorte prospectiva, no dia de seu atendimento no serviço, no período entre maio de 2005 e fevereiro de 2006. Neste mesmo período, o serviço tinha em seu banco de dados 310 pacientes registrados, que preenchiam o critério de classificação para LES do *American College of Rheumatology (ACR)* (1982/1997)(42, 43). Destes 310, 23 eram do sexo masculino. Os pacientes incluídos nas análises dos artigos escritos foram comparados com os pacientes não incluídos, em relação às variáveis demográficas e clínico-laboratoriais, confirmando a representatividade da amostra estudada (APÊNDICE F e K).

De acordo com as diretrizes do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina/UFMG, a tese será apresentada na forma de três artigos científicos. A formatação da tese segue as orientações contidas no “Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses”(44). O primeiro artigo, com o título *Progressão da aterosclerose carotídea no lúpus eritematoso sistêmico*, encontra-se em fase de tradução para o inglês assim como o segundo artigo denominado *Causas de óbito e fatores de risco para morte entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico*. O terceiro artigo, *Síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: associação com fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e com características do lúpus*, já foi publicado no periódico *Lupus* (Inglaterra) (APÊNDICE L).

## REFERÊNCIAS

1. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682-8.
2. Bernatsky R, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2250-7.
3. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol.* 1991;134(3):250-6.
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43.
6. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger-Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
7. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary disease in systemic lupus erythematosus: the Lupus and Atherosclerosis Evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2009;37(2):322-9.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du-Berger R. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-7.
9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Burning JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
10. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
11. Maksinowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2458-63.
12. de-Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(10):675-82.

13. Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, Pettersson S, Moller S, Fei G, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R186.
14. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3412-9.
15. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira G, Souza AJ, Navarro TP, Ribeiro AL. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus.* 2008;17(2):105-13.
16. Korlmaz C, Cansu DU, Kasifoglu T. Myocardial infarction in young patients (< or =35 years of age) with systemic lupus erythematosus: a case report and clinical analysis of the literature. *Lupus.* 2007;16(4):289-97.
17. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-406.
18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887-93.
19. Ghosh P, Kumar A, Kumar S, Aggarwal A, Sinha N, Misra R. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in young South-Asian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2009;28(11):1259-65.
20. Sato H, Miida T, Wada Y, Maruyama M, Murakami S, Hasegawa H, et al. Atherosclerosis is accelerated in patients with long-term well-controlled systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Chim Acta.* 2007;385(1-2):35-42.
21. Burke GL, Evans GW, Riley A, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1995;26(3):386-91.
22. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.
23. Chambless LE, Eolsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorile P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):38-47.
24. Fujh K, Abe I, Ohya Y, Ohta Y, Arima H, Akasaki T, et al. Risk factors for progression of early carotid atherosclerosis in male working population. *Hypertens Res.* 2003;26(6):465-71.

25. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Toriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS*. 2007;21(9):1137-45.
26. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109(13):1603-8.
27. de Leeuw K, Smit AJ, de Groot E, van Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):546-50.
28. Rúa-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. The factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a two year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(6):1136-9.
29. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):835-42.
30. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2007;33(6):405-13.
31. El-Magadami M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):50-6.
32. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1545-52.
33. Azevedo GZ, Gadelha RGN, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA (letter). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):1542.
34. Cunha BM, Klumb EM, Moura JQ, Santos A, Pinheiro GRC, Albuquerque EMN, et al. Frecuência de síndrome metabólica em pacientes com nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(5):267-73.
35. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):208-14.
36. Négron AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodriguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus*. 2008;17(4):348-54.

37. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004;3(6):423-53.
38. Tikly M, Navarra SV. Lupus in developing world - is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(4):643-55.
39. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.
40. Appenzeller S, Costallat LTL. Análise de sobrevivência global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(3):198-205.
41. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus.* 2008;17(11):1042-8.
42. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
43. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
44. Souza MSL. Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses. 3ª ed. Souza MSL, editor. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica; 2005.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS DO ARTIGO I**

1- Determinar a progressão das alterações ateroscleróticas em carótidas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no ambulatório Bias Fortes, Serviço de Reumatologia, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG)

2- Identificar os fatores previsores da progressão das alterações ateroscleróticas em carótidas nessa coorte.



## 2.2 OBJETIVOS DO ARTIGO II

1- Descrever as causas de morte em coorte prospectiva de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em tratamento no Serviço de Reumatologia do HC/UFMG.

2- Determinar os possíveis fatores de risco para morte nesses pacientes.

## 2.3 OBJETIVOS DO ARTIGO III

1- Determinar a frequência da síndrome metabólica nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do HC/UFMG.

2- Avaliar a associação entre a síndrome metabólica e os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, não incluídos na definição da síndrome, nesses pacientes.

3- Avaliar a associação entre a síndrome metabólica e as características clínicas, laboratoriais e de tratamento do lúpus eritematoso sistêmico.

### 3 ARTIGOS

#### 3.1 ARTIGO I: Progressão da aterosclerose carotídea no lúpus eritematoso sistêmico

Rosa Weiss Telles<sup>1</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>2</sup>, Adriano José de Sousa<sup>3</sup>, Tulio Pinho Navarro<sup>4</sup>, Fabiana de Lemos Sousa<sup>5</sup>, Luciana Andrade Rodrigues<sup>5</sup>, Rodrigo Citton Padilha dos Reis<sup>6</sup>, Antonio Luiz Ribeiro<sup>7</sup>

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
2. Professora Adjunta, Doutora, Departamento do Aparelho Locomotor
3. Ultrassonografista e cirurgião vascular, clínica CONRAD
4. Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Cirurgia, ultrassonografista e cirurgião vascular
5. Acadêmica do curso de Medicina
6. Doutorando em Estatística, Instituto de Ciências Exatas (ICEx)
7. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica

Serviço de Reumatologia e Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas – Departamentos de Clínica Médica e do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina – Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

**Autor para correspondência:**

Rosa Weiss Telles

Fax: 31 3226-7681

Telefone: 31 3409-9532

Email: rwtelles@uol.com.br

### 3.1.1 Resumo

**Objetivo:** avaliar a progressão da aterosclerose carotídea em pacientes com LES e determinar os fatores previsores desta progressão. **Pacientes e Métodos:** dos 181 pacientes incluídos inicialmente, 157 pacientes foram reavaliados após 39(37-42) meses. A progressão da aterosclerose foi definida como aumento da espessura do complexo médio-intimal (EMI) $>0,15$ mm e/ou aumento do escore de placas. Os fatores previsores da progressão, dentre os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e as características do LES, foram identificados utilizando-se o modelo de regressão de Poisson, com estimativa robusta de risco relativo (RR, IC95%). **Resultado:** a mediana(IQ) da idade da coorte no início do estudo foi 38(29-46) anos (96,2%: gênero feminino, 75,8%: cor não branca). A mediana(IQ) da idade ao diagnóstico do LES foi de 27,3(21,5-34,7)anos e do tempo de doença foi de 7,7(4,3-11,4) anos. Em 43(27,4%) pacientes houve progressão da aterosclerose: em nove (5,7%), aumento do escore de placas; em 31(19,7%) aumento da EMI $>0,15$ mm; e em três (1,9%), ambas as alterações. Na análise univariada, foram fatores previsores da progressão: idade, maior tempo de doença e de acompanhamento no Serviço e maior nível sérico de triglicérides ( $p<0,05$ ). A presença de proteinúria nefrótica ( $p=0,063$ ) e a maior duração do uso de prednisona ( $p=0,056$ ) apresentaram tendência de associação com a progressão da aterosclerose. Os fatores independentes previsores da progressão foram o tempo de doença ( $p=0,007$ ; RR=0,06 IC95%=1,03-1,1) e a presença de proteinúria nefrótica ( $p=0,021$ ; RR=4,22 IC95%=2,18-8,15). **Conclusão:** a progressão da aterosclerose ocorreu em um número significativo de pacientes com LES. Os fatores independentemente associados à progressão da aterosclerose enfatizam a importância do próprio LES na determinação da evolução da aterosclerose nesses indivíduos.

### 3.1.2 Abstract

**Objective:** to determine the rate and risk factors of carotid atherosclerosis progression in patients with SLE **Patients and Methods:** carotid intima-media thickness (IMT) and plaque were obtained by ultrasound at an interval of 39(37-42) months in 157 lupus patients out of 181 patients initially included in a prospective study. Progression of atherosclerosis was defined by either an increase of common carotid IMT>0.15mm or a higher plaque score. Traditional risk factors for coronary heart disease (CHD) and SLE-related factors were assessed longitudinally. Poisson regression was used to assess the predictors of atherosclerosis progression, given robust relative risk (CI95%) for each independent variable. **Results:** The cohort was 96.2% female, 75.8% non-white, with a median (IR) age at baseline of 38(29-46) years. Median (IR) age at lupus diagnosis and disease duration was 27.3(21.5-34.7) years and 7.72 (4.31-11.44) years, respectively. Forty three patients (27.4%) had progressive atherosclerosis: 9(5.7%) had higher plaque score, 31(19.7%) increase in IMT>0.15mm and 3(1.9%) both. Univariate determinants of atherosclerosis progression were age at baseline, SLE duration and triglycerides level ( $p<0.05$ ). There was a trend of association between the presence of nephrotic proteinuria ( $p = 0.063$ ) and longer duration of prednisone use ( $p = 0.056$ ) with progression of atherosclerosis. Multivariate determinants of atherosclerosis progression were duration of SLE ( $p=0.007$ ; RR=1.06 CI95%=1.03-1.10) and nephrotic proteinuria ( $p=0.021$ ; RR=4.22 CI95%=2.18-8.15). Traditional risk factors for CHD were not independently related to atherosclerosis progression. **Conclusion:** atherosclerosis progresses in a substantial number of young SLE patients during short-term follow up. SLE-related risk factors were associated with IMT and plaque progression after controlling for the traditional risk factors for CHD.

**Palavras-chave**

Lúpus eritematoso sistêmico, progressão de aterosclerose, ultrassonografia de carótidas, fatores de risco, doença cardiovascular aterosclerótica

**Key-words**

Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis progression, carotid ultrasound, risk factors, cardiovascular disease

**Título resumido**

Progressão de aterosclerose no lúpus eritematoso sistêmico

**Título em inglês**

Carotid atherosclerosis progression in systemic lupus erythematosus

### 3.1.3 Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença inflamatória crônica, tem sido associado à doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica(1, 2) e subclínica(3, 4). A aterosclerose no LES parece ser multifatorial, tendo importância no seu desenvolvimento não só os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC), bem como características do LES e de seu tratamento(5-8)

A ultrassonografia modo B de carótidas é um método reprodutível de investigação da aterosclerose em carótidas(9, 10) que identifica a placa aterosclerótica e permite a mensuração da espessura do complexo médio-intimal (EMI) da parede das artérias. Essas alterações já foram associadas aos fatores de risco tradicionais para DAC e à presença de eventos cardiovasculares na população geral(11-15). Este método tem sido usado, em estudos transversais, para identificar a extensão das alterações ateroscleróticas em um momento definido. Tais alterações representam o acúmulo das lesões ateroscleróticas no decorrer da vida em consequência à exposição aos fatores de risco para DAC(16).

Além da avaliação transversal, a ultrassonografia de carótidas tem sido utilizada, em estudos longitudinais, para avaliar as modificações das lesões ateroscleróticas durante determinado intervalo de tempo. Nestes estudos, a observação dessas alterações pode fornecer importantes informações a respeito da ocorrência e velocidade da possível progressão da aterosclerose, permitindo identificar e analisar quais são os principais fatores de risco determinantes desta progressão(16).

Estudos populacionais analisaram a progressão média da EMI de carótida comum em diferentes intervalos de tempo(17-22). Esses estudos demonstraram progressão média anual da EMI de 0,001mm a 0,017mm, maioria em torno de 0,010mm/ano, em indivíduos com média de idade acima de 50 anos no início do acompanhamento. Além dos estudos

envolvendo indivíduos da população geral, avaliações em pacientes com risco aumentado para DCV já foram realizadas(23-30). Resumidamente, os estudos demonstraram aumento de 0,006mm/ano a 0,098mm/ano em indivíduos com diferentes doenças consideradas de risco para o desenvolvimento de aterosclerose. Os fatores de risco tradicionais para DAC como a idade, a hipertensão arterial sistêmica, a síndrome metabólica e o diabetes mellitus, o tabagismo e a dislipidemia predisseram aumento da EMI em análises de regressão linear múltipla(20-25, 27, 28). Além do aumento médio da EMI, alguns autores descreveram a porcentagem de indivíduos com progressão da aterosclerose definida de diferentes maneiras, segundo variações da EMI e alterações no número e na estenose provocada por placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos(31-35).

Em pacientes com LES, a frequência de placa aterosclerótica em estudos transversais, varia entre 9% e 50%(3, 4, 36-41). A presença da placa aterosclerótica associa-se não só aos fatores de risco para DAC como às características do lúpus, como a idade ao diagnóstico, o tempo de doença e a ausência do uso de imunossupressores(3, 4, 42, 43). Apenas quatro estudos avaliaram a progressão da aterosclerose nesses indivíduos(31, 32, 44, 45). Destes, três consideraram a variação da EMI como marcadora de progressão da aterosclerose(31, 44, 45). Os fatores de risco tradicionais para DAC, com exceção do maior nível sérico de triglicérides e da idade, não foram determinantes da progressão da aterosclerose nestes estudos.

Desta maneira, os objetivos do presente estudo foram avaliar a possível progressão de alterações ateroscleróticas em carótidas de pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG e estudar os fatores previsores da progressão, incluindo os fatores de risco tradicionais para DAC e as características do lúpus.



### 3.1.4 Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos/UFMG e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas/UFMG.

#### *Pacientes*

No período entre maio de 2005 e fevereiro de 2006, os pacientes atendidos no ambulatório de LES foram consecutivamente incluídos em um estudo sobre doença cardiovascular aterosclerótica de acordo com os seguintes critérios: diagnóstico de LES segundo o critério de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1982/1997(46, 47), ter idade de 18 anos ou mais e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido após obter as informações a respeito do estudo.

Considerando-se 310 pacientes com LES atendidos e catalogados no banco de dados do serviço, com estimativa da frequência de placa de 20%, com pior resultado de 15%, e intervalo de confiança de 99%, foi calculada amostra de 179 pacientes para o estudo transversal sobre a frequência de placa aterosclerótica(4) (APÊNDICE E). Foram então incluídos 181 pacientes. Os pacientes que participaram inicialmente do estudo (N=181) não diferiram significativamente dos pacientes que não foram incluídos (N=129) quanto à idade, idade ao diagnóstico e cor da pele. Houve diferença significativa quanto ao gênero, sendo o gênero masculino menos frequente no grupo que participou do estudo [7 (3,9%) *versus* 16 (12,4%); $p=0,007$ ]. Não houve diferença quanto às manifestações clínicas e laboratoriais presentes no critério de classificação para LES do *ACR*, exceto pela maior frequência de FAN positivo no grupo incluído [181 (100%) *versus* 125 (96,9%);  $p=0,029$ ] (APÊNDICE F).

Os pacientes foram acompanhados prospectivamente desde maio de 2005, sendo novamente avaliados por um dos autores (RWT) entre outubro de 2008 e julho de 2009. Dos 181 pacientes inicialmente estudados, 11 pacientes faleceram antes da realização da segunda avaliação, dois mudaram de cidade, quatro desistiram de participar do estudo, cinco interromperam o acompanhamento no serviço e dois não puderam ser contatados. A amostra final de 157 pacientes representa 92,4% dos 170 pacientes vivos ao final do estudo. Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes da amostra final (157 pacientes) em relação às perdas (13 pacientes) quanto aos dados demográficos pesquisados, fatores de risco tradicionais para DAC e características do LES, exceto pela maior atividade segundo o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k (SLEDAI-2k)* modificado no início do estudo nos pacientes que se submeteram à segunda avaliação [1(0-4) *versus* 0(0-1);  $p=0,037$ ] (APÊNDICE G). Essa diferença é esperada, denotando menor atividade inflamatória do LES naqueles pacientes que receberam alta do serviço ou interromperam o acompanhamento da doença por conta própria.

### *Protocolo*

Todos os pacientes incluídos foram avaliados no início do estudo ( $T_0$ ) segundo protocolo definido, com ênfase nos fatores de risco tradicionais para DAC de acordo com proposta previamente publicada(48) (APÊNDICE J) e apresentada na tabela 1. O risco de evento coronariano futuro, estimado para 10 anos, foi calculado utilizando-se o escore de risco de Framingham com os seguintes fatores de risco: gênero e idade, colesterol de alta densidade (LDL), colesterol de baixa densidade (HDL), pressão arterial sistêmica, diabetes mellitus (DM) e tabagismo(49). Além disso, contou-se o número total de fatores de risco tradicionais para DAC presentes em cada paciente, dentre os seguintes: idade e gênero (homens com idade maior ou igual a 45 anos e mulheres com idade maior ou igual a 55 anos),

história familiar positiva para evento coronariano precoce, hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, DM, dislipidemia e hipertrigliceridemia(48) (APÊNDICE J). A presença de síndrome metabólica foi definida segundo o critério proposto no *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP/ATPIII)*(50).

As características clínicas, laboratoriais e de tratamento referentes ao LES foram pesquisadas por anamnese, exame físico e revisão de prontuários médicos. A atividade da doença foi quantificada utilizando-se o *SLEDAI-2k* modificado (excluindo-se as variáveis sorológicas: anti-dsDNA e dosagem de complementos)(51-53). As sequelas secundárias ao LES ou ao seu tratamento foram avaliadas segundo o índice de dano proposto pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)*(54). A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) foi definida de acordo com os critérios preliminares de Sapporo(55). A função renal foi estimada a partir do cálculo do clareamento de creatinina, segundo a fórmula de Cockcroft-Gault(56).

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas/UFMG seguindo técnicas padronizadas.

#### *Ultrassonografia de carótidas*

A ultrassonografia de carótidas foi realizada no início do estudo, entre maio de 2005 e fevereiro de 2006 (T<sub>0</sub>) e, novamente, entre outubro de 2008 e julho de 2009 (T<sub>1</sub>). O exame foi realizado por dois ultrassonografistas experientes e mascarados quanto à presença de DCV manifesta ou de fatores de risco tradicionais para DAC, bem como quanto às características do LES e de seu tratamento. O segundo exame foi realizado pelo mesmo ultrassonografista que realizou o primeiro exame. Foram utilizados equipamentos de ultrassonografia vascular modo B de alta resolução (Acuson Aspen, Ca-USA) com transdutor linear multifrequencial (7,5mHz), com programa arterial específico.

O protocolo seguido para realização do exame foi descrito previamente(4) (APÊNDICE E). Resumidamente, as artérias carótidas comum, interna, bulbo e externa, direita e esquerda, foram analisadas em múltiplos planos em busca de placas ateroscleróticas, definidas como área de protrusão em direção ao lúmen do vaso com espessura, no mínimo, 50% maior que a espessura da área ao redor(37). A espessura do complexo médio-intimal (EMI) foi medida na parede posterior da artéria carótida comum distal direita e esquerda, imediatamente antes do bulbo. Foram realizadas três medidas em cada parede arterial e calculada a média direita e esquerda.

As variabilidades intra e interobservador foram analisadas no início do estudo por meio dos cálculos do coeficiente de variabilidade (CV), do coeficiente de repetibilidade (CR) e da média das diferenças  $\pm$  desvio padrão (dp)(57, 58). O primeiro ultrassonografista apresentou CV=10,57%, CR=0,167mm e média das diferenças  $\pm$  dp=0,017 $\pm$ 0,035mm. O segundo ultrassonografista apresentou CV=9,32%, CR=0,155mm e média das diferenças  $\pm$  dp=0,017 $\pm$ 0,078mm. A variabilidade interobservador mostrou CV=8,08%, CR=0,148mm e média das diferenças  $\pm$  dp=0,011 $\pm$ 0,074mm(4) (APÊNDICE E). Os valores acima relatados estão em concordância com os valores publicados na literatura para estudos realizados com a mesma técnica(10, 59, 60).

#### *Progressão de alterações ateroscleróticas em carótidas*

A partir dos resultados das duas ultrassonografias foram estabelecidos quais pacientes apresentaram progressão de alterações ateroscleróticas em carótidas segundo a presença de pelo menos um dos seguintes critérios pré-estabelecidos:

a. para *progressão da EMI*: a partir do erro padrão de mensuração (*standard error measurement=SEM*) dos dois ultrassonografistas foi calculado o valor da menor variação detectável (*smallest detectable change=SDC*) da EMI(61). A *SDC* define o valor de

corte no qual a variação da EMI ( $\Delta\text{EMI} = \text{EMI T}_1 - \text{EMI T}_0$ ) é significativo, ou seja, encontre-se além ou aquém da variação decorrente da variabilidade do método utilizado. Considerando-se a *SDC* calculada no presente estudo de 0,15mm, pacientes com  $\Delta\text{EMI} > 0,15\text{mm}$  em qualquer uma das carótidas foram considerados como apresentando progressão da EMI. Os quatro pacientes que apresentaram  $\Delta\text{EMI} < -0,15\text{mm}$  foram considerados sem progressão.

b. para *progressão de placa aterosclerótica*: foi calculado o escore de placa(32), que considera a presença de placa aterosclerótica em quatro segmentos (carótida comum, externa, interna e bulbo) das carótidas direita e esquerda. Sua pontuação varia entre zero (ausência de placas) e oito (presença de placa em todos os segmentos) e o aumento  $\geq 1$  no escore representa progressão da aterosclerose por aumento do número de segmentos acometidos. Os três pacientes que apresentaram variação negativa do escore de placa foram considerados sem progressão.

#### *Análise estatística*

Os dados categóricos foram apresentados como número (porcentagem) e as variáveis contínuas como média e desvio padrão (dp) ou mediana e intervalo interquartil (IIq) de acordo com sua distribuição. Para determinar se houve variação significativa da EMI na coorte observada foi utilizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

A identificação de possíveis fatores de risco para a progressão das alterações ateroscleróticas em carótidas foi realizada utilizando-se o teste de  $\chi^2$ -Pearson ou teste exato de Fisher, para variáveis categóricas; e os testes t-Student e U-Mann-Whitney, para variáveis contínuas. A análise multivariada foi realizada utilizando-se o modelo de regressão de Poisson. Foram incluídas nos modelos as variáveis com  $p < 0,15$  na análise univariada e aquelas com relevância clínica ou dados prévios na literatura, incluindo as variáveis

consideradas significativamente associadas à presença de aterosclerose em carótidas nessa mesma coorte, no estudo transversal inicial(4)(APÊNDICE E). Para variáveis associadas de forma independente à progressão da aterosclerose foi calculado o risco relativo robusto (RR) com intervalo de confiança a 95% (IC95%).

A análise univariada foi realizada utilizando-se o programa de computador SPSS v.12.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) e a análise multivariada o programa estatístico R (*R Project*) utilizando-se o pacote *Design* (disponível em [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

As associações com  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas.

### 3.1.5 Resultados

#### *Pacientes*

A amostra final do estudo consistiu de 157 pacientes que se submeteram à ultrassonografia de carótidas duas vezes, com uma mediana (IIq) de intervalo entre os dois exames de 39 (37-42) meses. A mediana (IIq) da idade dos indivíduos da coorte no início do estudo (T<sub>0</sub>) foi 38 (29-46) anos, 151 pacientes (96,2%) do gênero feminino e 119 (75,8%) da cor não branca. A mediana (IIq) da idade ao diagnóstico do LES foi de 27,3 (21,5-34,7) anos e do tempo de doença e de acompanhamento no serviço de 7,7 (4,3-11,4) anos e 6,6(4,2-10,6) anos, respectivamente.

As características clínico-laboratoriais referentes ao LES manifestas durante o acompanhamento da doença no Serviço e presentes no T<sub>0</sub> encontram-se na tabela 2. Quanto às alterações imunológicas, todos os 157 pacientes tinham pesquisa de FAN positiva e 119 (75,8%) apresentaram algum critério imunológico durante a doença, quais sejam: anti-dsDNA positivo em 75 (47,8%) pacientes, anti-Sm em 43 (27,4%), anticoagulante lúpico em 18 (11,5%), anticardiolipina IgG ou IgM em 39 (24,8%) e VDRL falso positivo em 14 (8,9%) pacientes. A mediana (IIq) do índice de dano no T<sub>0</sub> foi 1 (0-2) e do SLEDAI-2k modificado foi 2 (1-3). A SAAF foi identificada em seis pacientes no início do estudo.

Quanto ao tratamento do LES, 125 (79,6%) pacientes estavam em uso de prednisona no T<sub>0</sub>, 79 (50,3%) estavam em uso de antimaláricos e 72 (49,9%) em uso de algum imunossupressor. A azatioprina era o imunossupressor mais frequentemente utilizado (37 pacientes), seguido da ciclofosfamida endovenosa (18 pacientes) e metotrexato semanal (13 pacientes). A mediana (IIq) da dose diária de prednisona no T<sub>0</sub> foi 5 (2,5-10)mg/dia e da dose acumulada total foi 37,5 (23,2-52,0)g.

Os dados referentes aos fatores de risco tradicionais para DAC encontram-se na tabela 3. No início do estudo, 149 pacientes (94,9%) encontravam-se na categoria de baixo risco para evento coronariano em dez anos (<10% de chance de evento coronariano), segundo o escore de risco de Framingham. Apenas oito pacientes (5,1%) estavam na categoria de risco moderado ou alto ( $\geq 10\%$  de chance de evento em dez anos). A maioria dos pacientes estudados, 117 (74,5%), tinha pelo menos um fator de risco tradicional para DAC no T<sub>0</sub>. Destes, 73 (46,5%) pacientes apresentavam dois ou mais fatores de risco.

A média (dp) da EMI direita foi 0,599 (0,126)mm no início do estudo e 0,622 (0,135)mm ao final do estudo; com aumento de 0,026 (0,111)mm,  $p=0,011$  (Figura 1). A média (dp) da EMI esquerda foi 0,604 (0,147)mm no T<sub>0</sub> e 0,632 (0,141)mm no T<sub>1</sub>; com aumento de 0,028 (0,120)mm,  $p=0,002$  (Figura 2). A média (dp) da maior variação, direita ou esquerda, de cada indivíduo foi 0,067 (0,116)mm, mínimo de -0,230mm e máximo de 0,460mm, em um período de 3,3 (3,1-3,5) anos. O aumento médio da EMI nos pacientes com LES avaliados foi de 0,020 (0,035)mm/ano. Pelo menos uma placa aterosclerótica foi identificada em 13 (8,3%) pacientes no T<sub>0</sub> e em 19 (12,1%) pacientes no T<sub>1</sub>,  $p=0,146$ . Dentre estes 19 pacientes, sete (4,5%) não modificaram o escore de placa e 12 (7,6%) apresentaram aumento do escore (nova placa em nove pacientes e aumento do número de placas em três pacientes).

#### *Progressão da aterosclerose em carótidas*

Considerando-se os critérios definidos, 43 pacientes (27,4%) apresentaram progressão da aterosclerose. Destes, em nove (5,7%) a progressão foi por aumento do escore de placas, em 31 (19,7%) por  $\Delta EMI > 0,15$ mm, e em três (1,9%) por ambas as alterações.

Na análise univariada, foram fatores de risco para progressão da aterosclerose, a idade no T<sub>0</sub> [com progressão: 43 (32-48) anos *versus* sem progressão: 37 (27-42) anos;  $p=0,020$ ], o



maior tempo de doença no T<sub>0</sub> [com progressão: 11,0 (5,5-14,5) anos *versus* sem progressão: 7,1 (4,0-10,4) anos; p=0,009] e o maior tempo de acompanhamento do LES no serviço [com progressão: 7,7 (5,0-14,5) anos *versus* sem progressão: 6,1 (3,8-9,4) anos; p=0,010]. O nível sérico de triglicérides foi maior nos pacientes com progressão da aterosclerose [com progressão: 134,0 (103,5-173,5)mg/dl *versus* 109,5 (81,0-150,0)mg/dl; p=0,024], tabela 3.

Dentre as características do LES analisadas, a presença de proteinúria nefrótica no T<sub>0</sub> [com progressão: 3(7%) pacientes *versus* sem progressão: 1(0,9%)] e a diminuição do clareamento de creatinina abaixo de 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> [com progressão: 6(14%) *versus* sem progressão: 6(5,3%)] apresentaram tendência a serem mais frequentes nos pacientes com progressão (p=0,063 e p=0,091, respectivamente). De maneira semelhante, a duração do uso de prednisona apresentou tendência a ser maior nos pacientes com progressão [com progressão: 8,3 (4,9-14,8) anos *versus* 7,1 (2,8-10,1) anos], novamente sem significância estatística (p=0,056). Nenhuma outra variável, clínica, laboratorial ou de tratamento do lúpus ou dos fatores de risco para DAC foi fator prognóstico para progressão da aterosclerose (APÊNDICE H).

Os fatores independentes previsores da progressão da aterosclerose nos pacientes avaliados foram o tempo de doença (p=0,008; RR=0,06 IC95%=1,03-1,1) e a presença de proteinúria nefrótica no início do estudo (p=0,021; RR=4,22 IC95%=2,18-8,15), tabela 4.

### 3.1.6 Discussão

O presente estudo identificou aumento significativo da EMI de 0,020 (0,035)mm/ano e não identificou aumento significativo no número de pacientes com novas placas ateroscleróticas. O aumento da EMI observado no presente trabalho é maior que o descrito em indivíduos da população geral apesar da menor média de idade, 38 anos, dos pacientes da presente coorte(17, 18, 20). Este achado encontra-se em concordância com os valores identificados em pacientes considerados de risco para DCV como pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência adquirida(26) e com fatores de risco tradicionais para DAC(22, 24). Além disso, o aumento médio da EMI aqui relatado é maior que os valores relatados por Thompson *et al.* (0,011mm/ano) e de Leeuw *et al.* (0,012mm/ano) em pacientes lúpicos e menor que o descrito por Rúa-Figueroa *et al.* que encontraram aumento da EMI de 0,078 (0,071)mm em dois anos(31, 44, 45). Neste último estudo o número de pacientes com pelo menos uma placa no início do acompanhamento foi maior [20 (19,8%) pacientes] que o encontrado na coorte aqui estudada [13 (8,3%) pacientes], no entanto, de maneira semelhante, não foi descrito aumento significativo no número de pacientes acometidos por placa aterosclerótica(44).

De acordo com o critério utilizado para definição de progressão da aterosclerose, 43 (27,4%) pacientes evoluíram com aumento do acometimento aterosclerótico subclínico em artérias carótidas identificado à ultrassonografia. Destes, 12 (7,6%) apresentaram aumento do escore de placas. Apenas três outros trabalhos descreveram o número de pacientes lúpicos que apresentou progressão da aterosclerose considerando-se o escore de placas(32), o aumento do número e tamanho das placas em carótidas (índice de placas)(45) e o aumento da EMI(31). Nos primeiros dois estudos a progressão ocorreu em 28% e 27%, respectivamente. Em ambos os trabalhos o número de pacientes com placas no início do estudo foi maior (8,3% na

presente coorte *versus* 31% e 36%). Além disso, a idade dos pacientes no início do estudo, a idade ao diagnóstico do lúpus e o tempo de doença foram maiores nos trabalhos de Roman *et al.* e Thompson *et al.* Tais características foram previsoras da progressão da aterosclerose nas referidas coortes e podem explicar a diferença encontrada tanto na frequência basal de placas quanto na progressão da aterosclerose carotídea(42, 43). No estudo de de Leeuw *et al.* não foram identificados fatores previsores do aumento da EMI>0,03mm encontrado em 21 (40%) pacientes avaliados(31).

Considerando-se a variação linear da EMI, os estudos existentes em pacientes com LES identificaram os seguintes fatores previsores do aumento da EMI: a idade, a idade ao diagnóstico do LES, o tempo de duração do LES, maiores níveis séricos de homocisteína, das frações do complemento (C3 e C4) e da creatinina, e níveis mais baixos de pressão arterial diastólica(31, 44, 45).

O tempo de duração do LES foi predictor da progressão da aterosclerose na coorte aqui descrita. O maior tempo de doença representa a passagem do tempo, com óbvia correlação com a idade ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ). No entanto, no modelo multivariado, o tempo de duração da doença foi a variável que se correlacionou de forma independente à progressão. Tal observação evidencia a importância da exposição prolongada à inflamação característica do LES como fator de risco para aterosclerose clínica e subclínica descrita em estudos transversais(7, 42, 62). Porém, considerando-se as características de estudos longitudinais, com tempo de observação definido e semelhante para os indivíduos acompanhados, a importância da duração da doença no T<sub>0</sub> como fator predictor de progressão é menos óbvia. Pode-se especular que, depois de passado determinado período de tempo e de exposição à inflamação, a aterosclerose se desenvolva de forma mais acelerada, independente de outros possíveis fatores de risco ou proteção na evolução da doença.

A presença de proteinúria nefrótica foi identificada como fator previsor da progressão da aterosclerose na presente coorte. Kniazewska *et al.* não encontraram diferença significativa entre a EMI de indivíduos jovens com história prévia de síndrome nefrótica em comparação a controles. No entanto, a EMI foi maior em pacientes com história de recaídas frequentes(63). A proteinúria nefrótica, além da associação com os fatores de risco tradicionais para DAC, é manifestação inflamatória grave do lúpus. Falaschi *et al.* descreveram a associação entre EMI e proteinúria nefrótica em pacientes com LES juvenil(64). Naquele estudo, a proteinúria nefrótica associou-se com maior atividade de doença, maior índice de dano do LES, maiores pressões arteriais sistólica e diastólica e maiores níveis de colesterol total e colesterol LDL. Na presente coorte não foi encontrada associação significativa entre os fatores de risco tradicionais para DAC e a progressão da aterosclerose bem como não houve associação entre a presença de proteinúria nefrótica e os fatores de risco para DAC (APÊNDICE I), enfatizando a importância da inflamação como fator previsor de progressão da aterosclerose. A inflamação crônica parece ser, desta forma, o ponto de interseção entre a aterosclerose e o LES e, pelo menos em parte, responsável pela aterosclerose precoce e acelerada destes pacientes(65).

Thompson *et al.* descreveram que o uso de imunossupressores, outro possível marcador de atividade inflamatória grave, foi fator de risco para o aumento do índice de placa em pacientes com LES(45). Este dado contradiz os achados em estudos transversais que identificaram a ausência do uso de imunossupressores no decorrer da doença como fator associado à presença de placas(4, 42). Diferenças metodológicas possivelmente explicam os diferentes resultados. Os estudos transversais consideraram o uso de imunossupressores durante toda a evolução da doença e avaliaram a aterosclerose acumulada durante a vida. Nos estudos longitudinais aqui discutidos as variáveis analisadas foram coletadas apenas no início do estudo e o desfecho foi avaliado após período relativamente pequeno. Além disso,

mudanças na atividade da doença e no tratamento de suas manifestações no período de seguimento não foram consideradas.

Em estudos longitudinais quanto menor a perda de pacientes no seguimento maior é a confiabilidade dos resultados encontrados. Considerando-se outros estudos que avaliaram a progressão da aterosclerose em carótidas em pacientes com LES, o presente trabalho apresenta menor perda (7,3% dos pacientes *versus* 29,7%, 20,5% e 24,9%) apesar de tempos de seguimento semelhantes (3,3 anos *versus* 2,7 anos, 2,8 anos e 3,9 anos) (31, 32, 45). Apenas o estudo de Rúa-Figueroa *et al.* teve menor perda (4,7%), com um tempo de seguimento de dois anos, significativamente menor(44).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar a ausência de grupo controle impede a investigação acerca da progressão da aterosclerose em comparação com indivíduos da população geral da mesma região geográfica. Em segundo lugar, devido possivelmente à amostra pequena e ao tempo de seguimento insuficiente, não foi possível encontrar associação entre os fatores de risco tradicionais para DAC e a progressão da aterosclerose nos pacientes estudados. De forma semelhante, outros estudos longitudinais em pacientes lúpicos não encontraram tais associações. Em parte, a associação entre a inflamação e a aterosclerose no lúpus deve suplantar a importância dos fatores de risco tradicionais para DAC como determinantes da aterosclerose nesses pacientes(5). No entanto, como demonstrado em estudos transversais, é possível que os fatores de risco tradicionais tenham papel na patogênese da aterosclerose.

Concluindo, a aterosclerose progrediu em número significativo de pacientes com LES durante período relativamente curto e associou-se ao tempo de duração da doença e à presença de proteinúria nefrótica, independentemente dos fatores de risco tradicionais para DAC. Quantificar a progressão da aterosclerose nesses pacientes pode ser importante para futuros estudos que utilizem a ultrassonografia de carótidas como desfecho para avaliar

intervenções terapêuticas. Novos estudos, considerando as mudanças nos fatores de risco tradicionais para DAC e nas manifestações do lúpus e no seu tratamento no decorrer do tempo de seguimento podem esclarecer dúvidas que persistem em relação à importância da inflamação e dos fatores de risco tradicionais para DAC na patogênese e na evolução da aterosclerose no LES.

### 3.1.7 Referências

1. Bernatsky R, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2250-7.
2. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Iseberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 2004;43(7):924-9.
3. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol.* 2001;87(1):663-6.
4. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira G, Souza AJ, Navarro TP, Ribeiro AL. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus.* 2008;17(2):105-13.
5. Esdaile JM, Abrahamwicz M, Grodzicky T. Myocardial infarction and stroke in SLE: markedly increased incidence after controlling for risk factors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:S139.
6. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary disease in systemic lupus erythematosus: the Lupus and Atherosclerosis Evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2009;37(2):322-9.
7. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
8. Toloza SM, Uribe AG, McGwin GJ, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3947-57.
9. Riley A, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis - The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke.* 1992;23(8):1962-8.
10. Sutton-Tyrrel K, Sidney KW Jr, Thompson T, Kelsey SF. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke.* 1992;23(2):215-20.
11. Bots ML, Hoes AE, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.

12. Burke GL, Evans GW, Riley A, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26(3):386-91.
13. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-94.
14. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991;134(3):250-6.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340(11):14-22.
16. van der Meer IM, del Sol AI, Hak E, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree - The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(10):2374-9.
17. Chambless LE, Eolsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorile P, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*. 2002;155(1):38-47.
18. Dwyer JH, Paul-Labrador MJ, Fan J, Shircore AM, Merz CNB, Dwyer KM. Progression of carotid intima-media thickness and plasma antioxidants: The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):313-9.
19. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness - The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke*. 2004;35(9):2150-4.
20. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winkbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis - a 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102(13):1536-41.
21. Zureik M, Touboul P-J, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Berr C, Leroux C, et al. Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population: The EVA study. *Stroke*. 1999;30(3):550-5.
22. Femia R, Kozakova M, Nannipieri M, Gonzales-Villalpando C, Stern MP, Haffner SM, et al. Carotid intima-media thickness in confirmed pre hypertensive subjects - predictors and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(10):2244-9.
23. Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Toriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS*. 2007;21(9):1137-45.



24. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, Vaisanen SB, Haapala I, Gylling H, et al. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):444-9.
25. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation.* 2004;109(13):1603-8.
26. Mercié P, Thiébaud R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1 infected patients. *HIV Med.* 2005;6(6):380-7.
27. Stompor T, Krasniak A, Sulowicz W, Dembinska-Kiec A, Janda K, Wojcik K, et al. Changes in common carotid artery intima-media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):404-12.
28. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis - The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(6):1035-41.
29. Crouse<sup>3rd</sup> JR, Tang R, Espeland MA, Terry JG, Morgan T, Mercuri M. Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106(16):2061-6.
30. Paterniti S, Zureik M, Ducimetière P, Touboul P-J, Fève J-M, Alperovitch A. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):136-41.
31. de Leeuw K, Smit AJ, de-Groot E, van-Roon AM, Kallenberg CG, Bijl M. Longitudinal study on premature atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):546-50.
32. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3412-9.
33. Garvey L, Makaroun MS, Muluk VS, Webster MW, Muluk SC. Etiologic factors in progression of carotid stenosis: a 10-year study in 905 patients. *J Vasc Surg.* 2000;31(1 Pt 1):31-8.
34. Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW, Sohn VY, Mullen PS, Perry J. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):744-51.
35. Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JCM. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study. *Atherosclerosis.* 2007;195(2):e195-202.

36. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1071-7.
37. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):51-60.
38. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Russel T, Lewis K, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension.* 2001;37(4):1075-82.
39. Souza AWS, Hatta FS, Miranda JF, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(3):137-42.
40. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887-93.
41. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ionnidis JPA, Tektonidou MG, Mastorakou I, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatol.* 2003;42:645-51.
42. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2399-406.
43. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Prat JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):151-9.
44. Rúa-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. The factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a two year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2009;69(6):1136-9.
45. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):835-42.
46. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
47. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.

48. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Carvalho MAP, Ribeiro AL. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum.* 2007;47(3):165-72.
49. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
50. 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.
51. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
52. Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682-8.
53. Uribe AG, Vilá LM, Jr GM, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1934-40.
54. Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, Fortin P, Liang MH, Urowitz MB, 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 Rheum.* 1996;39(3):363-9.
55. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antioospholipid syndrome-Report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.
56. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
57. Bland JM. Measurement error. *Br Med J.* 1996;312(7047):1654.
58. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
59. Kanters SDJM, Algra A, Leeuwen MSv, Banga J-D. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements - A Review. *Stroke.* 1997;28(3):665-71.
60. Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiology.* 1997;70:85-9.
61. de Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:1033-9.

62. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93(5):513-9.
63. Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkosynski T, Zmudzinska-Kiteczak J, Urban K, Marek M, et al. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):549-54.
64. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio 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.
65. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.

## 3.1.8 Ilustrações

**Tabela 1 Definições utilizadas para fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e eventos cardiovasculares**

<b>Fator de Risco</b>	<b>Definições</b>
<b>Evento coronariano prévio</b>	Relato de história de IAM, angioplastia ou CRVM
<b>AVCi</b>	História de AVCi com déficit focal com duração maior que 24 horas ou seqüela ao exame físico
<b>Doença arterial periférica</b>	Índice tornozelo-braço menor que 0,9 ao Doppler; ou amputação de extremidades, operação de bypass ou arteriografia demonstrando obstrução arterial
<b>História Familiar Positiva para evento coronariano precoce</b>	História de IAM, angioplastia, CRVM ou morte súbita cardíaca em parentes de primeiro grau (idade inferior a 55 anos em homens e 65 anos em mulheres)
<b>Hipertensão arterial sistêmica</b>	PAS $\geq$ 140mmHg ou PAD $\geq$ 90mmHg em pelo menos duas ocasiões ou uso de anti-hipertensivo para controle pressórico
<b>Tabagismo</b>	Uso de qualquer quantidade de tabaco no último mês
<b>Obesidade</b>	Índice de massa corporal acima de 30 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Obesidade abdominal</b>	Circunferência abdominal, medida na crista ilíaca, acima de 88cm em mulheres e 102cm em homens
<b>Diabetes mellitus</b>	Glicemia de jejum $\geq$ 126mg/dl ou $\geq$ 100 associado à glicemia 2horas após dextrosol $\geq$ 200mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina
<b>Dislipidemia</b>	CoIT $\geq$ 200mg/dl ou HDL<40mg/dl ou LDL $\geq$ 130mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
<b>Hipertrigliceridemia</b>	TGLs $\geq$ 150mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
<b>Menopausa</b>	Última menstruação espontânea há mais de um ano; ou uso de TRH; ou irregularidade menstrual ou amenorréia há menos de um ano e dosagem de FSH>20mUI/ml
<b>Menopausa precoce</b>	Diagnóstico de menopausa, segundo critérios acima, antes dos 40 anos de idade

IAM=infarto agudo do miocárdio, CRVM=cirurgia de revascularização miocárdica, AVCi=acidente vascular cerebral isquêmico, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, CoIT=colesterol total, HDL=colesterol de alta densidade, LDL=colesterol de baixa densidade, TGLs=triglicérides, TRH=terapia de reposição hormonal, FSH=hormônio folículo estimulante

**Tabela 2** Características clínicas e laboratoriais referentes ao lúpus eritematoso sistêmico em 157 pacientes, Hospital das Clínicas, 2008-2009

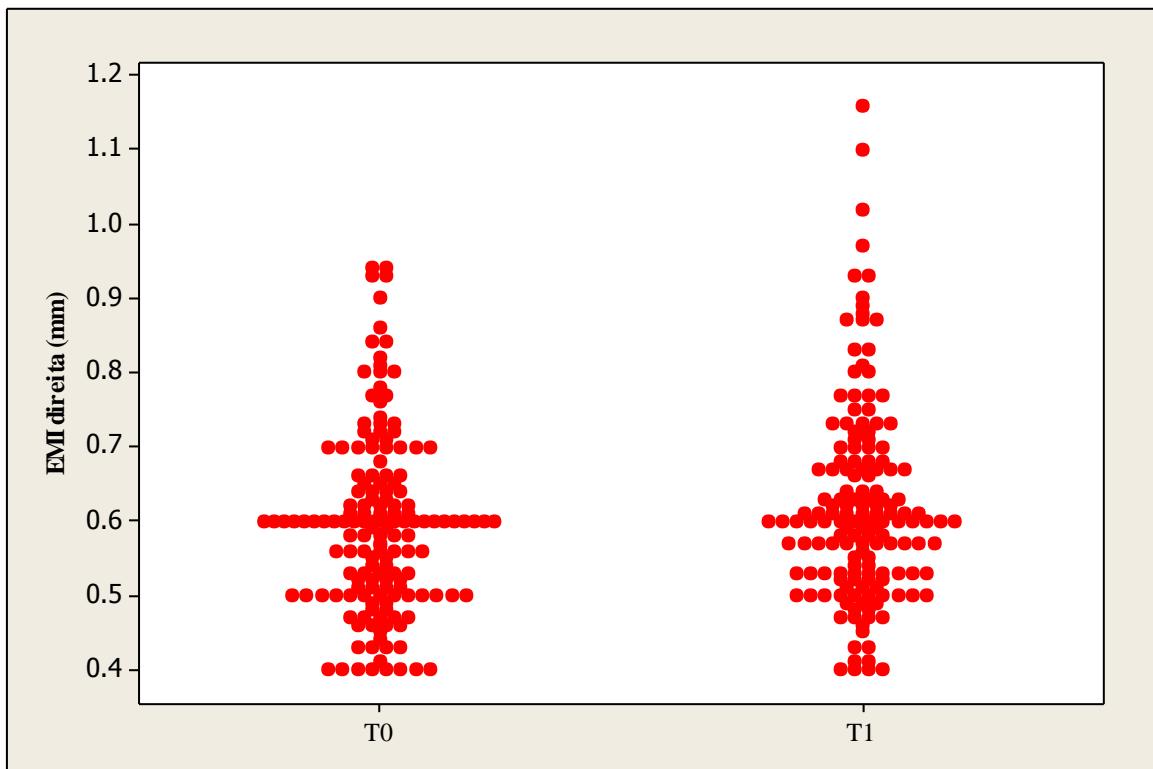
Variáveis	Durante a evolução do LES	No T <sub>0</sub>
	N(%)	N(%)
<b>Manifestações mucocutâneas</b>	136 (86,6%)	32 (20,4%)
<b>Eritema malar</b>	99 (63,1%)	17 (10,8%)
<b>Úlceras mucosas (oral/nasal)</b>	72 (45,9%)	4 (2,5%)
<b>Lúpus eritematoso discóide</b>	65 (41,4%)	14 (8,9%)
<b>Fotossensibilidade</b>	78 (49,7%)	2 (1,3%)
<b>Serosite</b>	47 (29,9%)	1 (0,6%)
<b>Artrite</b>	110 (70,1%)	10 (6,4%)
<b>Nefrite</b>	101 (64,3%)	31 (19,7%)
<b>Proteinúria Nefrótica (&gt;3,5g/24h)</b>	34 (21,7%)	4 (2,5%)
<b>Manifestações Neuropsiquiátricas</b>	18 (11,5%)	0 (0%)
<b>Alterações Hematológicas</b>	146 (93%)	68 (43,3%)
<b>Anemia Hemolítica</b>	33 (21%)	3 (1,9%)
<b>Plaquetopenia</b>	29 (18,5%)	1 (0,6%)
<b>Linfopenia</b>	143 (91,1%)	66 (42%)
<b>Leucopenia</b>	76 (48,4%)	24 (15,3%)
<b>Vasculite cutânea</b>	70 (44,6%)	7 (4,5%)

T<sub>0</sub>=início do estudo

**Tabela 3 Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana previsores de progressão aterosclerótica em carótidas em pacientes com LES, análise univariada, Hospital das Clínicas, 2008-2009**

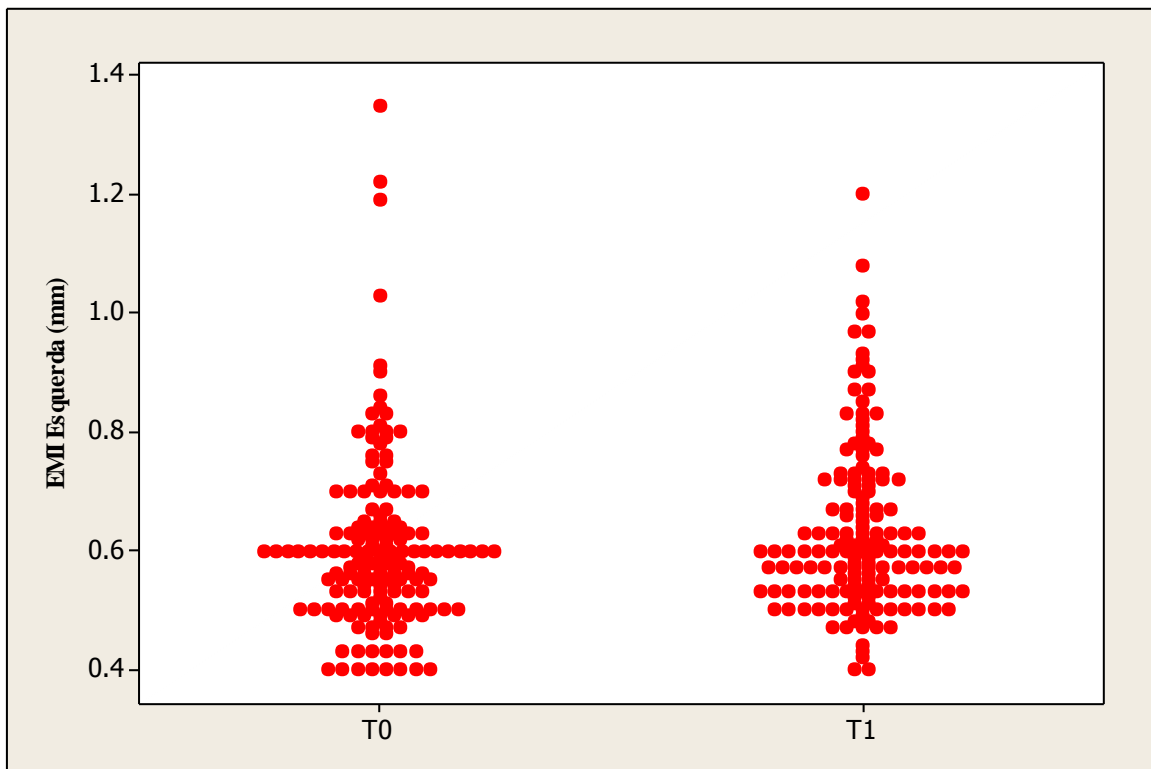
Variáveis no T <sub>0</sub>	Total 157 pacientes	Com progressão 43(27,4%) pacientes N(%)	Sem progressão 114(72,6%) pacientes N(%)	p*
<b>HF</b>	20 (12,7%)	8 (18,6%)	12 (10,5%)	0,283
<b>HAS</b>	74 (47,1%)	24 (55,8%)	50 (43,9%)	0,211
<b>DM</b>	8 (5,1%)	2 (4,7%)	6 (5,3%)	1,000
<b>Tabagismo</b>	22 (14,0%)	4 (9,3%)	18 (15,6%)	0,323
<b>Dislipidemia</b>	65 (41,4%)	19 (44,2%)	46 (40,4%)	0,718
<b>Colesterol total<math>\geq</math>200mg/dl</b>	31 (19,7%)	10 (23,3%)	21 (18,4%)	0,506
<b>LDL<math>\geq</math>130mg/dl</b>	26 (16,6%)	9 (20,9%)	17 (14,9%)	0,470
<b>HDL<math>&lt;</math>40mg/dl</b>	31 (19,7%)	10 (23,3%)	21 (18,4%)	0,506
<b>Triglicérides<math>\geq</math>150mg/dl</b>	46 (29,3%)	17 (39,5%)	29 (25,4%)	0,115
<b>Triglicérides**(mg/dl)</b>	113 (85-158)	134 (104-174)	110(81-150)	0,024
<b>Insuficiência ovariana***</b>	61 (38,9%)	17 (40,5%)	44 (40,4%)	1,000
<b>Obesidade</b>	31 (19,7%)	9 (20,9%)	22 (19,3%)	0,825
<b>Obesidade abdominal</b>	66 (42%)	19 (44,2%)	47 (41,2%)	0,856
<b>Síndrome metabólica</b>	52 (33,1%)	17 (39,5%)	35 (30,7%)	0,343
<b>Número total de fatores de risco***</b>	1 (0-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	0,113
<b>Escore de risco de Framingham***(%)</b>	1 (1-4)	2 (1-5)	1 (1-3)	0,132

\* $\chi^2$ -Pearson, exato de Fisher, U-Mann-Whitney de acordo com o indicado \*\*mediana (IIq) \*\*\*entre 151 mulheres HF=história familiar positiva para evento coronariano precoce em parentes de primeiro grau, HAS=hipertensão arterial sistêmica, DM=diabetes mellitus, LDL=colesterol de baixa densidade, HDL=colesterol de alta densidade, Número total de fatores de risco dentre os seguintes sete=idade+gênero, tabagismo, HAS, DM, dislipidemia, hipertrigliceridemia, HF para DAC



**Figura 1** Gráfico de pontos da medida da espessura do complex médio-intimal (EMI) direita no início (T<sub>0</sub>) e no final (T<sub>1</sub>) do estudo





**Figura 2** Gráfico de pontos da medida da espessura do complexo médio-intimal (EMI) esquerdo no início (T<sub>0</sub>) e no final (T<sub>1</sub>) do estudo

**Tabela 4** Fatores previsores da progressão da aterosclerose em 157 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, análise multivariada, Hospital das Clínicas, 2008-2009

<b>Variável</b>	<b>β</b>	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<b>(Intercept)</b>	-1,952	1,33e <sup>-10</sup>	0,142	0,086-0,234
<b>Tempo de doença (anos)</b>	0,060	0,008	1,062	1,028-1,096
<b>Proteinúria &gt;3,5g/24h</b>	1,439	0,021	4,217	2,183-8,149

### 3.2 ARTIGO II: Causas de óbito e fatores de risco para morte entre pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Rosa Weiss Telles<sup>1</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>2</sup>, Fabiana de Lemos Sousa<sup>3</sup>, Luciana Andrade Rodrigues<sup>3</sup>, Rodrigo Citton Padilha dos Reis<sup>4</sup>, Antonio L. Ribeiro<sup>5</sup>

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
2. Professora Adjunta, Doutora, Departamento do Aparelho Locomotor
3. Acadêmica do Curso de Medicina
4. Doutorando em Estatística, Instituto de Ciências Exatas (ICEx)
5. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica

Serviço de Reumatologia e Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas – Departamentos de Clínica Médica e do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina – Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

**Autor para correspondência:**

Rosa Weiss Telles  
Fax: 31 3226-7681  
Telefone: 31 3409-9532  
Email: rwtelles@uol.com.br

### 3.2.1 Resumo

**Objetivo:** descrever as causas de óbito em pacientes com LES e identificar os possíveis fatores de risco para morte. **Pacientes e Métodos:** Causas de óbito foram definidas a partir das informações de registros hospitalares, atestados de óbito ou contatos com parentes e médicos assistentes. Possíveis fatores prognósticos foram coletados no T<sub>0</sub>, entre maio de 2005 e fevereiro de 2006, e identificados utilizando-se a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e a análise de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Dos 181 pacientes incluídos, dois pacientes perderam o seguimento no serviço. A mediana(IQ) da idade ao diagnóstico e da idade no T<sub>0</sub> dos 179 pacientes da amostra final foi 26,7(21,8-34,6) e 38(29-46) anos. A mediana(IQ) do tempo de doença foi 8,2(4,3-12,4) anos. Durante o período de observação de 3,3(3,1-3,5) anos ocorreram 13(7,3%) óbitos: falência de órgãos relacionada ao LES e infecção (cinco pacientes cada), atividade do LES e evento aterosclerótico (um cada). Não foi possível determinar a causa da isquemia mesentérica de um paciente. Foram fatores prognósticos para óbito observados no T<sub>0</sub>: nefrite, doença renal crônica, síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF), maior *SLEDAI-2k* modificado, maior índice de dano, uso de ciclofosfamida, maior dose diária de prednisona e maior pressão arterial sistólica. Destes, maior índice de dano (*HR*:1,401; *IC*95%: 1,076-1,824), uso de ciclofosfamida (*HR*:3,800; *IC*95%: 1,313-12,766) e SAAF (*HR*: 3,818; *IC*95%: 1,073-13,587) foram fatores prognósticos independentes. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou uma alta frequência de óbito tardio associado ao próprio LES e à infecção, contradizendo o segundo pico da curva bimodal de mortalidade e a alta frequência de aterosclerose identificada como causa de óbito em países desenvolvidos. Os principais fatores prognósticos foram aqueles relacionados à própria doença.

### 3.2.2 Abstract

**Objective:** To determine the causes and predictors of death in SLE patients. **Patients and Methods:** Causes of death were defined based on death certificates, medical records and information collected from doctors and relatives. Possible variables predicting mortality were collected at T<sub>0</sub> (from May 2005 to February 2006) and assessed by Kaplan-Meier and Cox regression methods. **Results:** Two patients were lost to follow up. Median(IR) age at diagnosis and age at the T<sub>0</sub> of the 179 patients were 26.7(21.8-34.6) and 38(29-46) years, respectively. Median(IR) disease duration was 8.2(4.3-12.4) years. After a median(IR) follow up of 3.3(3.1-3.5) years, 13(73%) patients died due to end-organ failure (5), infection (5), disease activity (1) and atherosclerosis (1). The cause of mesenteric ischemia of one patient could not be determined. Predictors of mortality collected at T<sub>0</sub> were: nephritis, renal insufficiency, antiphospholipid syndrome, higher modified SLEDAI-2k, higher damage index score, cyclophosphamide intravenous use, higher daily dose of prednisone and higher systolic blood pressure. Independent predictors of mortality were a higher damage index score (HR: 1.401; CI95%: 1.076-1.824), cyclophosphamide use (HR: 3.800; CI95%: 1.313-12.766), and antiphospholipid syndrome (HR: 3.818; CI95%: 1.073-13.587). **Conclusion:** This paper presents a high frequency of late mortality in lupus patients due to SLE itself and infection. This result is not in agreement with the initial proposed bimodal pattern of lupus mortality neither with the high frequency of atherosclerosis as a cause of death in developed countries. The most important predictors of death were related to lupus itself.

**Palavras-chave**

Lúpus eritematoso sistêmico, mortalidade, causas de morte, sobrevida

**Key-words**

Systemic lupus erythematosus, mortality, causes of death, survival

**Título resumido**

Mortalidade no lúpus eritematoso sistêmico

**Título em inglês**

Cause and predictors of death in lupus patients

### 3.2.3 Introdução

A sobrevida em cinco anos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) aumentou significativamente nas últimas décadas, passando de aproximadamente 50% em meados do século XX para mais de 90% nos dias atuais, especialmente em países desenvolvidos(1-6). Nos países em desenvolvimento estas taxas são significativamente mais baixas, com algumas exceções, chegando a 72% (7, 8).

Alguns fatores possivelmente associados ao aumento da sobrevida no LES são o diagnóstico mais precoce e preciso da enfermidade, a introdução do corticóide na década de 1950 no arsenal terapêutico do LES, o uso criterioso de imunossuppressores, o reconhecimento e o tratamento adequado de complicações infecciosas e as terapias de reposição renal em casos de doença renal crônica (DRC) terminal(1, 2, 9, 10).

Apesar da melhora significativa das taxas de sobrevida, pacientes com LES possuem risco de morrer até 4,6 vezes maior que a população geral quando estudadas as razões de mortalidade padronizadas por sexo e idade (*standardized mortality ratio=SMR=razão entre o número de óbitos observado em pacientes com LES e o número de óbitos observado na população geral*)(5). Esse risco parece ser maior em pacientes mais jovens (abaixo de 40 anos de idade,  $SMR=6,4$ ) e com LES há menos de um ano ( $SMR=7,7$ ) (9).

Na maioria dos estudos, as principais causas de óbito nos lúpicos são infecção, atividade do lúpus ou sequelas secundárias à atividade prévia, e doenças cardiovasculares(11).

Em 1976, Urowitz *et al.* descreveram pela primeira vez o padrão bimodal da curva de mortalidade em pacientes com LES, destacando a importância das doenças cardiovasculares ateroscleróticas como causa de morte tardia (após média de 8,6 anos de doença) em cinco pacientes(12). Atualmente, acredita-se que a mortalidade no LES ocorra em dois picos principais, o primeiro pico nos dois anos iniciais da doença consequente à atividade renal e às

infecções, e outro após cinco anos com um importante papel das doenças cardiovasculares, lembrando-se que a morte relacionada ao LES ocorre durante todo o período de acompanhamento dos pacientes(1, 13). Bernatsky *et al.* demonstraram tendência do aumento da *SMR* por doenças cardiovasculares em pacientes com LES no período compreendido entre 1970 e 2001 Neste mesmo período houve diminuição significativa da mortalidade por infecção e doenças renais em países desenvolvidos(9). No entanto, a maioria dos estudos que evidenciaram frequência significativa de doenças cardiovasculares como causa de morte em lúpicos foi realizada em países desenvolvidos. Estudos em países em desenvolvimento são mais escassos.

Os objetivos do presente estudo foram determinar a frequência de óbito e descrever as causas de morte em um grupo de pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) acompanhados prospectivamente e analisar os possíveis fatores de risco para morte nesses indivíduos.



### 3.2.4 Pacientes e Métodos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos/UFMG da UFMG e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas/UFMG como parte do estudo prospectivo sobre a aterosclerose no LES.

#### *Pacientes*

Trata-se de estudo observacional prospectivo, realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG, com período de inclusão de pacientes entre maio de 2005 e fevereiro de 2006(14, 15). Foram analisadas as mortes ocorridas nessa coorte até o período de observação final, entre outubro de 2008 e julho de 2009. Os critérios de inclusão na pesquisa foram: diagnóstico de LES segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1982 revisados em 1997(16,17); idade igual ou superior a 18 anos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após informação.

Foram incluídos 181 pacientes ambulatoriais que tiveram pelo menos uma consulta no serviço após a inclusão inicial. Foram excluídos dessa análise duas pacientes que perderam o seguimento no serviço, sobre as quais não foi possível obter informações. A amostra final analisada foi de 179 pacientes. Outros sete pacientes que interromperam o acompanhamento no serviço durante o período de acompanhamento (dois mudaram-se de cidade, dois receberam alta e três perderam o seguimento no serviço) foram localizados e estão vivos, sendo censurados na data da última avaliação.

#### *Protocolo*

O protocolo específico do estudo foi preenchido por um dos autores (RWT) no dia agendado para consulta no ambulatório. Foram coletados dados demográficos (gênero, idade,

cor da pele), dados relacionados ao lúpus e ao seu tratamento e dados referentes à aterosclerose(15).

As definições de doença cardiovascular e fatores de risco tradicionais foram previamente publicadas(15)(APÊNDICE I). Resumidamente, evento coronariano prévio e acidente vascular cerebral foram definidos de acordo com a história clínica compatível; doença arterial periférica foi definida clinicamente por operação (*bypass* ou amputação), exame complementar (arteriografia) ou índice tornozelo-braço<0,9. Os fatores de risco tradicionais avaliados foram história familiar positiva de evento coronariano em parentes de primeiro grau (<55 anos em homens e <65 anos em mulheres), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial $\geq$ 140x90mmHg ou uso de antihipertensivos prescritos para controle pressórico), dislipidemia (colesterol total  $\geq$ 200mg/dl ou colesterol de baixa densidade  $\geq$ 130mg/dl ou colesterol de alta densidade <40mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais), *diabetes mellitus* (glicemia de jejum  $\geq$ 126mg/dl, glicemia jejum>100mg/dl associado a glicemia 2h após dextrosol $\geq$ 200mg/dl ou uso de hipoglicemiantes), hipertrigliceridemia (triglicérides $\geq$ 150mg/dl ou uso de drogas hipolipemiantes), falência ovariana e falência ovariana precoce (abaixo de 40 anos), e tabagismo.

As manifestações clínicas do LES analisadas foram as presentes no critério de classificação para LES do ACR, acrescido de vasculite cutânea, e as manifestações contempladas nos domínios da avaliação de dano permanente proposto pelo *Systemic Lupus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)*(18). Fotossensibilidade, eritema malar, lúpus eritematoso discóide e úlceras mucosas foram agrupados em uma única variável: manifestações mucocutâneas. As manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) foram pesquisadas de acordo com os critérios de Sapporo(19). A atividade do LES foi avaliada segundo o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k (SLEDAI-2k)* modificado, excluindo-se as variáveis

sorológicas (complemento baixo e anti-dsDNA) por não estarem disponíveis para todos os pacientes incluídos no momento da avaliação(20, 21), e o índice de dano foi calculado segundo proposição do *SLICC/ACR* (18). A função renal foi estimada a partir do cálculo do clareamento de creatinina, segundo a fórmula de Cockcroft-Gault(22) e DRC estágio 3 definida como clareamento de creatinina < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Todas as variáveis foram coletadas no início do estudo entre maio de 2005 e fevereiro de 2006 (T<sub>0</sub>). A data final do estudo (T<sub>1</sub>) foi a data do óbito ou da última consulta realizada no serviço, na maioria dos pacientes entre agosto de 2008 e julho de 2009.

As causas de óbito foram definidas a partir das informações médicas de registros hospitalares, informações contidas em atestados de óbito ou coletadas por contatos com parentes e médicos que prestaram assistência aos pacientes durante a internação em que ocorreu a morte. Foram descritas a causa imediata do óbito, as condições concomitantes no momento da internação e do óbito quando pertinente e as manifestações do LES que possivelmente interferiram na causa do óbito. Posteriormente as causas de óbito foram separadas em condições associadas à atividade do LES, infecções, falência de órgãos provocada diretamente pelo LES, eventos cardiovasculares ateroscleróticos e outros.

#### *Análise Estatística*

As variáveis categóricas foram descritas como número e porcentagem (%) e as contínuas como média e desvio padrão (dp) ou mediana e intervalo interquartil (IIq) de acordo com a sua distribuição. A frequência de óbito durante o período de acompanhamento foi estabelecida considerando-se o intervalo entre T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub>. A análise univariada de variáveis categóricas foi realizada utilizando-se o método de Kaplan-Meier, sendo a comparação entre as curvas de sobrevivência acumulada realizada pelo teste estatístico de log-rank. Para variáveis contínuas, utilizou-se a análise de riscos proporcionais de Cox.

A análise multivariada foi realizada utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. As variáveis selecionadas para possível inclusão nessa análise foram aquelas com  $p < 0,15$  na análise univariada e que apresentavam plausibilidade biológica e dados na literatura que reforçavam o seu possível valor prognóstico em pacientes com LES. Os modelos foram criados acrescentando-se e retirando-se as variáveis de acordo com a significância no modelo multivariado de Cox. Considerando-se o tamanho da amostra e a frequência baixa de eventos foram utilizadas técnicas estatísticas para proteger a estimativa do modelo final do *overfitting* e do otimismo. Deste modo, a validação interna do modelo final, escolhido por plausibilidade clínica e biológica, foi feita via *bootstrap* utilizando-se 199 amostras, tendo-se obtido a estatística  $c$  e o  $R^2$  do modelo original e do conjunto das amostras *bootstrap*. O ajuste para o *overfitting* foi realizado reduzindo-se os coeficientes do modelo final (e os respectivos *hazard ratios* - *HR* ou “razão de risco”) pelo coeficiente de *shrinkage*  $s$  (23), calculado pela fórmula  $s = (\text{model } \chi^2 - \text{df}) / \text{model } \chi^2$ .

Foram consideradas significativas as variáveis com  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS para Windows (v 12.0, SPSS Chicago, USA) e o programa estatístico R (*R Project*), utilizando-se o pacote *Design* (disponíveis em [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

### 3.2.5 Resultados

A amostra final deste estudo consistiu de 179 pacientes, sendo 174 (97,2%) do gênero feminino. A mediana (IIq) da idade no início do estudo foi de 38 (29-46) anos e a da idade ao diagnóstico foi de 26,7 (21,8-34,6) anos. Os pacientes estudados tinham diagnóstico do LES há 8,2 (4,3-12,4) anos e eram acompanhados no serviço há 6,8 (4,4-10,8) anos.

As manifestações clínicas e laboratoriais dos pacientes observadas durante toda a doença encontram-se na tabela 1, bem como as manifestações presentes no início do estudo ( $T_0$ ). Quanto às alterações imunológicas, todos os pacientes (100%) tinham pesquisa de FAN positiva e 138 (77,1%) apresentaram algum critério imunológico durante a doença, quais sejam: anti-dsDNA positivo em 89 pacientes (49,7%), anti-Sm em 50 (27,9%), anticoagulante lúpico em 26 (14,5%), anticardiolipina IgG ou IgM em 49 (27,4%) e VDRL falso positivo em 16 pacientes (8,9%). No  $T_0$ , 16 pacientes (8,9%) apresentavam DRC estágio 3. Nenhum paciente tinha DRC terminal. Onze pacientes (6,1%) preenchiam os critérios para SAAF no início da pesquisa.

Durante o período de observação (entre  $T_0$  e  $T_1$ ) de 3,3 (3,1-3,5) anos ocorreram 13 (7,3%) mortes.

Os dados referentes aos pacientes que morreram encontram-se na tabela 2. As principais causas de óbito foram relacionadas à falência de órgãos secundária ao LES (hipertensão pulmonar em dois pacientes e DRC terminal em três pacientes) e infecção (cinco pacientes), seguida por morte relacionada à atividade de doença sem infecção e aterosclerose (um paciente cada). Não foi possível estabelecer a causa da isquemia mesentérica em um paciente. Destaca-se que, dos cinco pacientes que morreram devido ao quadro infeccioso, três apresentavam sinais de atividade inflamatória importante do LES. Além disso, excetuando-se um paciente do gênero masculino que morreu após quatro anos de diagnóstico do LES

(HGR), todos os outros óbitos ocorreram tardiamente, ou seja, com cinco ou mais anos de doença. A mediana (IIq) da idade e do tempo de doença desses 13 pacientes à época do óbito foi de 44,8 (40,8-55,8) anos e 9,6 (7,6-19,3) anos, respectivamente.

A idade ao diagnóstico do LES ( $HR:1,03$ ;  $IC95\%:0,98-1,09$ ;  $p=0,232$ ) e os tempos de doença ( $HR:1,06$ ;  $IC95\%:0,98-1,15$ ;  $p=0,128$ ) e de acompanhamento ( $HR:1,01$ ;  $IC95\%:0,91-1,13$ ;  $p=0,822$ ) não apresentaram associação significativa com o risco de morte. Houve uma tendência de significância estatística entre a idade no  $T_0$  e o risco de morte durante o tempo de seguimento ( $HR:1,05$ ;  $IC95\%:1,00-1,10$ ;  $p=0,051$ ).

Dentre as manifestações clínicas e laboratoriais pesquisadas no início do acompanhamento, as seguintes foram fator de risco para morte: nefrite (log-rank:  $p=0,006$ ), DRC estágio 3 (log-rank:  $p<0,001$ ) e diagnóstico de SAAF (log-rank:  $p<0,001$ ) (figura 1).

Não foi possível estimar o *SLEDAI-2k* modificado de dois pacientes no início do estudo. A mediana (IIq) do *SLEDAI-2k* modificado dos 177 pacientes restantes foi 0 (0-4). O maior *SLEDAI-2k* modificado no  $T_0$  foi fator de risco para o óbito durante o período de observação ( $HR:1,12$ ;  $IC95\%:1,01-1,25$ ;  $p=0,040$ ) assim como o maior índice de dano segundo o *SLICC/ACR* ( $HR:1,57$ ;  $IC95\%:1,23-2,01$ ;  $p<0,001$ ). Ao categorizarmos os pacientes quanto ao índice de dano, a presença de um escore  $\geq 3$ (24) no  $T_0$  foi fator de risco para a ocorrência de óbito (log-rank: $p<0,001$ ) (figura 2).

Em relação às medicações utilizadas para tratamento do LES, no início do período de observação 79,3% dos pacientes estavam em uso de prednisona, 50,3% em uso de antimaláricos e 46,4% em uso de algum imunossupressor (12,3% em pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida e 22,3% em uso de azatioprina). Foram fatores de pior prognóstico a pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa no  $T_0$  (log-rank:  $p=0,020$ ) (figura 3) e a maior dose diária de prednisona ( $HR:1,04$ ;  $IC95\%:1,01-1,08$ ;  $p=0,025$ ).

Dentre os fatores de risco tradicionais pesquisados, a maior pressão arterial sistólica no T<sub>0</sub> (*HR*:1,04; *IC95%*:1,02-1,06; *p*<0,001) foi fator de risco para o óbito na análise univariada.

O modelo multivariado final da análise de sobrevida global pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, com o cálculo do *HR* (*IC95%*) corrigido pelo coeficiente de *shrinkage*, encontra-se na tabela 3. Foram fatores de risco independentes para o óbito: o uso de ciclofosfamida em pulsoterapia endovenosa (*HR*: 3,800; *IC95%*: 1,131-12,766), o diagnóstico de SAAF (*HR*: 3,818; *IC95%*: 1,073-13,587) e o maior índice de dano segundo *SLICC/ACR* no T<sub>0</sub> (*HR*: 1,401; *IC95%*: 1,1,076-1,824).

### 3.2.6 Discussão

Neste estudo, treze pacientes (7,3%) com LES morreram no período de acompanhamento de 3,3 (3,1-3,5) anos. Os dados de mortalidade em países em desenvolvimento, inclusive no Brasil, são escassos. Em um estudo realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cardoso *et al.*, após 6,3 anos de acompanhamento de 105 pacientes com LES, encontraram mortalidade de 18%(24). Essa frequência de óbito, aparentemente mais alta do que a encontrada no presente estudo, foi descrita em pacientes mais velhos (mediana de idade no início do acompanhamento de 41 anos *versus* 38 anos no presente estudo) e com LES há mais tempo (10,6 anos *versus* 8,2 anos). Infelizmente, pelos métodos de seleção dos pacientes, os dois estudos mencionados não permitem o cálculo da sobrevida em cinco anos dos pacientes com LES a partir da data de diagnóstico do LES. Appenzeller e Costallat encontraram sobrevida em cinco anos de 88% em 509 pacientes acompanhados desde o diagnóstico de LES por um período médio (dp) de 3,1 (3,5) anos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP(25). Essa sobrevida é menor do que a relatada na literatura internacional para países desenvolvidos a partir da década de 1990, aonde a sobrevida chega a mais de 95% em estudos que incluem apenas casos de diagnóstico recente (*inception cohort*)(2-4, 11, 26). Dentre os vários fatores possivelmente associados à menor sobrevida do LES em países em desenvolvimento, e em particular no Brasil, inclui-se o menor nível educacional, a menor acessibilidade aos serviços de saúde e as piores condições econômicas, fatores previamente associados à pior sobrevida no lúpus(1, 8, 27, 28).

As principais informações do presente estudo referem-se às causas de mortalidade dos pacientes acompanhados e aos fatores de predição de morte. Em acordo com a literatura internacional, as principais causas de óbito nos pacientes acompanhados foram infecção e o próprio LES(8, 9). Apesar do aumento da frequência de mortes por doenças cardiovasculares



relatada em países desenvolvidos, as principais causas de óbito continuam sendo infecção e doença renal, com risco nove vezes maior de pacientes com LES morrerem por infecção em comparação à população geral e 4,3 vezes maior quando a causa do óbito estiver relacionada às doenças renais(9). No Brasil, estudando a causa de óbito definida durante autópsia em 113 pacientes com LES, Iriya *et al.* descreveram que infecção foi a principal causa de morte, encontrada em 58% dos casos(29). Neste mesmo serviço, 43,1% dos 58 óbitos ocorridos em 509 pacientes com LES acompanhados foi decorrência de sepse(25).

Os dados aqui apresentados reforçam a associação entre infecção e atividade inflamatória da doença(30), uma vez que três dos cinco pacientes que tiveram infecção como causa direta de óbito também apresentavam atividade do LES. Além disso, os três pacientes estavam em uso de imunossupressores na época do óbito (dois em uso de ciclofosfamida e um em uso de azatioprina), fator de risco reconhecido para ocorrência de infecções(10).

Apesar dos óbitos tardios descritos no presente trabalho, considerando-se a mediana do tempo de doença maior que cinco anos em 92% dos pacientes que morreram, a aterosclerose foi causa provável de apenas um óbito. Este dado contradiz o segundo pico da curva bimodal de mortalidade proposta por Urowitz *et al.*(12) onde se concentra o maior número de mortes por doenças cardiovasculares em lúpicos com doença de longa duração. A aterosclerose no LES parece ser resultado de fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doença arterial coronariana, dentre estes o próprio LES(31, 32). A alta frequência dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana nessa coorte já foi publicada previamente(15) (APÊNDICE I). Destes fatores de risco, apenas o nível de pressão arterial sistólica mais alto aumentou a chance de morte. No entanto, na análise multivariada, condições associadas ao próprio LES suplantaram a importância desta variável na determinação do risco de morte.

O índice de dano (ID) proposto pelo *SLICC/ACR* avalia dano permanente em 12 órgãos e sistemas consequente à atividade inflamatória do LES ou ao tratamento utilizado no seu

controle(18) (ANEXO E). Dentre os vários órgãos e sistemas incluídos no escore, as alterações renais são itens importantes não só pela pontuação que podem atingir, mas principalmente pela frequência em que são encontradas em pacientes com LES. Na presente amostra, dentre os 47 pacientes com  $ID \geq 3$ , 16 (34%) tinham nefrite no  $T_0$ , 10 (21,3%) tinham DRC estágio 3 no início do acompanhamento [7(14,9%) pacientes com clareamento de creatinina  $< 50 \text{ml/min/m}^2$ ] e 16 (34%) tinham história prévia de proteinúria nefrótica. Sabe-se que lesão permanente medida pelo ID é capaz de prever o aparecimento de mais dano futuro. Além disso, quanto maior a duração da doença, maiores serão os escores encontrados(33). No presente estudo, o maior ID no início do acompanhamento teve valor prognóstico assim como em estudos prévios(24, 27, 34, 35). Além disso, o uso de ciclofosfamida foi fator de risco independente para óbito. Analisados em conjunto, tanto o maior ID, como exemplificado acima, quanto o uso de ciclofosfamida endovenosa identificam pacientes com LES grave. Além da associação da ciclofosfamida com o maior risco de infecções(30), esse imunossupressor é frequentemente utilizado para tratamento de nefrite lúpica grave, outro fator prognóstico reconhecidamente importante(6) e frequentemente encontrado na amostra estudada – 118 (66%) pacientes tiveram nefrite em algum momento da evolução de sua doença, dos quais 37 (31,4% dos 118 pacientes com nefrite) tiveram proteinúria nefrótica. No presente estudo a nefrite aparece como fator de risco na análise univariada, mas é suplantada pelo ID e pelo uso de ciclofosfamida como marcadores prognósticos na análise multivariada.

Apesar da ausência de eventos tromboembólicos (sem aterosclerose ou vasculite) como causa comprovada de morte, a SAAF foi mais frequente em pacientes que morreram. A SAAF está associada ao maior ID e menor sobrevida(36); e a presença de anticorpos antifosfolípidos associa-se ao risco de DRC em pacientes com nefrite lúpica comprovada por biópsia e ao risco de óbito(3, 10). Na presente casuística, apenas um paciente com DRC

terminal tinha diagnóstico prévio de SAAF e o diagnóstico da síndrome não apresentou associação com o ID [com SAAF: 1 (0-3) *versus* sem SAAF: 2 (0-2,5);  $p=0,710$ ]. Interessantemente, SAAF estava presente na paciente que apresentou morte súbita provavelmente associada à aterosclerose, corroborando os dados prévios de literatura que associam SAAF aos eventos cardiovasculares(37).

Concluindo, o presente estudo demonstrou uma frequência alta de óbito tardio associado à infecção e ao próprio LES entre 179 pacientes com LES acompanhados prospectivamente em um hospital universitário. Nesta amostra, apesar da elevada prevalência de fatores de risco cardiovascular, a aterosclerose não surgiu como importante causa de óbito. Novos estudos longitudinais, com amostra adequada e seguimento de longo prazo, de preferência multicêntricos, são necessários para confirmar os achados obtidos no presente trabalho e, eventualmente, esclarecer as possíveis causas da diferença na história natural do LES em países em desenvolvimento, quando comparados aos países desenvolvidos, no que se refere à letalidade do LES.

### 3.2.7 Referências

1. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004;3(6):423-53.
2. Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev.* 2006;5(3):180-6.
3. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006;119(8):700-6.
4. Funachi M, Shimadzu H, Tamaki C, Yamagata T, Nozaki Y, Sugiyama M, et al. Survival study by organ disorders in 306 Japanese patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Rheumatol Int.* 2007;27(3):243-9.
5. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1999;28(5):75-80.
6. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore).* 1999;78(3):167-75.
7. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Majid S, Seed W, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus.* 2009;18(9):848-55.
8. Tikly M, Navarra SV. Lupus in developing world - is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(4):643-55.
9. Bernatsky R, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2250-7.
10. Vasoo S, Hughes GRV. Perspectives on the changin face of lupus mortality (edit). *Autoimmun Rev.* 2004;3(6):415-7.
11. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(5):345-51.
12. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.
13. Rubin L, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited *Q J Med.* 1985;55(1):87-98.

14. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira G, Souza AJ, Navarro TP, Ribeiro AL. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus*. 2008;17(2):105-13.
15. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Carvalho MAP, Ribeiro AL. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum*. 2007;47(3):165-72.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
18. Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, Fortin P, Liang MH, Urowitz MB, 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 Rheum*. 1996;39(3):363-9.
19. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antioospholipid syndrome-Report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309-11.
20. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
21. Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2682-8.
22. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
23. Harrel FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-87.
24. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus*. 2008;17(11):1042-8.
25. Appenzeller S, Costallat LTL. Análise de sobrevivência global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol*. 2004;44(3):198-205.
26. Alamanos Y, Voulgari PV, Papassava M, Tsamandouraki K, Drosos AA. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21-year incidence cohort (letter). *Rheumatol*. 2003;42(9):1122-3.

27. Alarcón GS, McGwin-Jr G, Bastian HM, Roseman JM, Lisse J, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):1991-202.
28. Pons-Estel B, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Vila AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic nad disease heterogeneity among "hispanics". *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):1-17.
29. Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med.* 2001;161(12):1557.
30. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):24-8.
31. Esdaile JM, Abrahamwicz M, Grodzicky T. Myocardial infarction and stroke in SLE: markedly increased incidence after controlling for risk factors. *Arthritis Rheum.* 1998;41:S139.
32. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Thomas A Medsger J, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
33. Alarcón GS, Roseman JM, McGwin-Jr G, Uribe A, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatol.* 2004;43(2):202-5.
34. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for 10 years. *Rheumatol.* 2009;48(6):673-5.
35. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93-6.
36. Ruiz-Irastorza G, Egurgibe MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):77-82.
37. Vaarala O. Antiphospholipids antibodies and myocardial infarction. *Lupus.* 1998;7(suppl 2):S132-4.

## 3.2.8 Ilustrações

**Tabela 1** Manifestações clínicas e laboratoriais de 179 pacientes com LES, Hospital das Clínicas, 2008-2009

Manifestações clínico-laboratoriais	Durante a evolução do LES	T <sub>0</sub>
	N(%)	N(%)
<b>Manifestações Mucocutâneas</b>	155 (86,6%)	37 (20,7%)
Serosite	53 (29,6%)	1 (0,6%)
Artrite	122 (68,2%)	11 (6,1%)
<b>Nefrite</b>	118 (65,9%)	37 (20,7%)
Proteinúria Nefrótica (>3,5g/24h)	37 (20,7%)	5 (2,8%)
<b>Manifestações Neuropsiquiátricas</b>	22 (12,3%)	0
<b>Alterações Hematológicas</b>	166 (92,7%)	81 (45,3%)
Anemia Hemolítica	36 (20,1%)	3 (1,7%)
Plaquetopenia	35 (19,6%)	1 (0,6%)
Linfopenia	163 (91,1%)	77 (43%)
Leucopenia	89 (49,7%)	31 (17,3%)
<b>Vasculite cutânea</b>	78 (43,6%)	7 (3,9%)

**Tabela 2 Características dos 13 pacientes que morreram durante o período de observação do estudo, Hospital das Clínicas, 2008-2009**

Paciente	Gênero	Idade do óbito (anos)	Tempo de doença até óbito (anos)	Causa Imediata (local)	Classificação	Condições Associadas
<b>MBM</b>	F	59	30,0	Morte súbita (domicílio)	Aterosclerose**	- Aterosclerose (HP de CRVM, AVCi e insuficiência arterial periférica) + HAS, dislipidemia e história familiar positiva de evento coronariano - SAAF - Uso de azatioprina (poupar corticóide + nefrite)
<b>RAA</b>	F	44	19,29	Encefalopatia hipóxica-isquêmica (hospital/HC)	Infecção*	- Internação por IVAS, apresentou estridor laríngeo → IResp → PCR durante intubação - Nefrite em pulsoterapia irregular por episódios de IVAS (última dose de ciclofosfamida 5 meses antes do óbito)
<b>MFRA</b>	F	52	29,8	Choque séptico (hospital)	Infecção**	- Osteomielite em MSE após fratura → dor em prótese de Cx F E → internação para abordagem cirúrgica de prótese → instabilidade hemodinâmica antes do procedimento - Nefrite durante o estudo, sem imunossupressores na época do óbito
<b>ANN</b>	F	33	8,07	Choque séptico (hospital)	Infecção**	- Internação por pielonefrite, sem imunossupressores na época do óbito - SAAF
<b>NAA</b>	F	41	7,65	Choque séptico (hospital)	Infecção*	- Surto psicótico → sedação → IResp → intubação → pneumonia + atividade renal (em uso de azatioprina) → insuficiência renal → hemodiálise - SAAF
<b>MNO</b>	F	47	5,96	Morte súbita (domicílio)	Sequela do LES	- Hipertensão pulmonar grave secundária à fibrose pulmonar

\*com evidências clínicas e laboratoriais de atividade concomitante \*\*sem atividade inflamatória clínica ou laboratorial de rotina.

CRVM=cirurgia de revascularização miocárdica, AVCi=acidente vascular cerebral isquêmico, HAS=hipertensão arterial sistêmica, SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide, IVAS=infecção de vias aéreas superiores, IResp=insuficiência respiratória, PCR=parada cardiorrespiratória, MSE=membro superior esquerdo, Cx F E=coxofemoral esquerda, PTT=púrpura trombocitopênica trombótica, DRC=doença renal crônica

**(continua)**



**Tabela 2** Características dos 13 pacientes que morreram durante o período de observação do estudo, Hospital das Clínicas, 2008-2009  
(continuação)

Paciente	Gênero	Idade do óbito (anos)	Tempo de doença até óbito (anos)	Causa Imediata (local)	Classificação	Condições Associadas
<b>RSP</b>	F	41	15,20	Morte súbita (hospital/HC)	Sequela do LES	- Hipertensão pulmonar grave secundária ao LES, sem pneumopatia
<b>AMOF</b>	F	40	22,47	Choque neurogênico e distributivo (hospital/HC)	Atividade do LES	- Internada com plaquetopenia + anemia hemolítica microangiopática + crises convulsivas parciais complexas + hematúria → PTT? Atividade do LES? - SAAF
<b>HGR</b>	M	57	4,36	Isquemia mesentérica (hospital)	Indeterminado	- HAS, hipertrigliceridemia - Em pulsoterapia com ciclofosfamida para tratamento de nefrite
<b>VMS</b>	F	33	9,94	Choque séptico (hospital/HC)	Infecção*	- Internação por crise hipertensiva e recidiva de nefrite → pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida endovenosa → infecção (hemocultura e urocultura positivas) + DRC agudizada → hemodiálise
<b>NCML</b>	F	56	8,20	Fibrilação ventricular (hospital)	Sequela do LES	- Internação por crise hipertensiva e azotemia por DRC terminal secundária à nefrite → hemodiálise + infecção pulmonar
<b>JCA</b>	F	28	5,19	Edema Agudo de Pulmão (hospital)	Sequela do LES	- DRC em hemodiálise irregular por falta de aderência ao tratamento
<b>AGG</b>	F	58	19,59	Indefinida (domicílio)	Sequela do LES	- DRC com indicação de hemodiálise não realizada por recusa da paciente

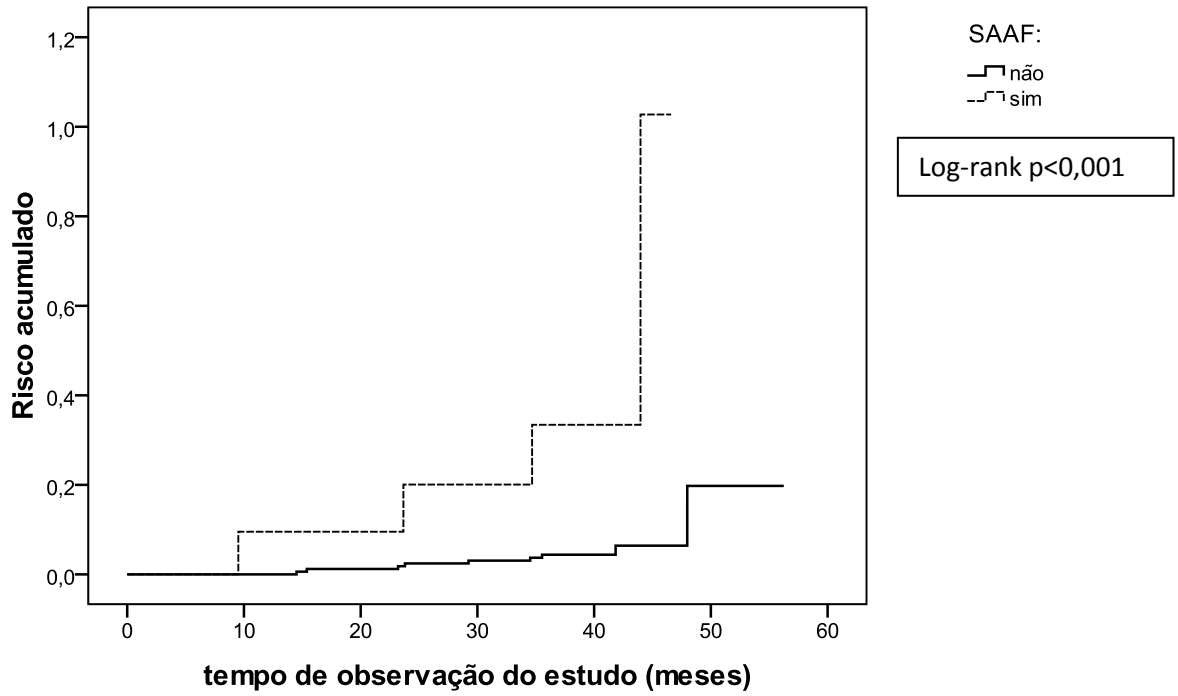
\*com evidências clínicas e laboratoriais de atividade concomitante \*\*sem atividade inflamatória clínica ou laboratorial de rotina.

CRVM=cirurgia de revascularização miocárdica, AVCi=acidente vascular cerebral isquêmico, SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide, IVAS=infecção de vias aéreas superiores, IResp=insuficiência respiratória, PCR=parada cardiorrespiratória, MSE=membro superior esquerdo, CxF E=coxofemoral esquerda, PTT=púrpura trombocitopênica trombótica, DRC=doença renal crônica

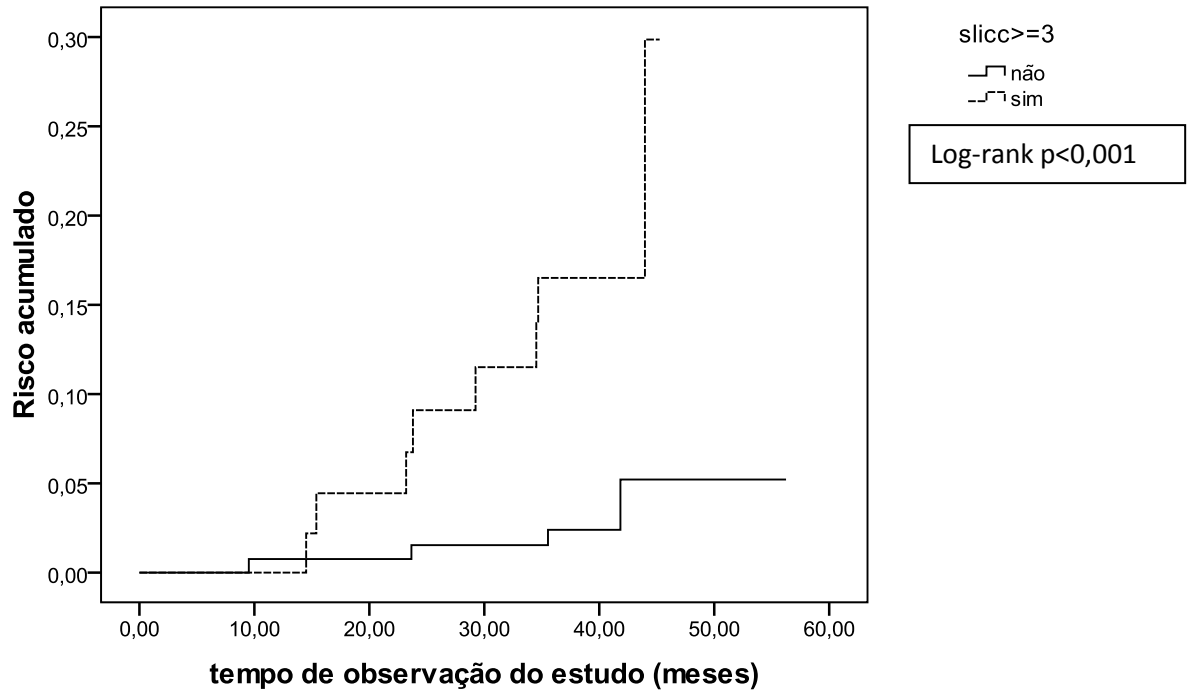
**Tabela 3 Resultado final da Regressão de Cox de 179 pacientes com LES – Análise Multivariada, Hospital das Clínicas, 2008-2009**

<b>Variáveis T<sub>0</sub></b>	<b>B</b>	<b>HR*</b>	<b>IC95%**</b>
<b>Índice de Dano (SLICC/ACR)</b>	0,413	1,401	1,076 – 1,824
<b>Ciclofosfamida</b>	1,634	3,800	1,131 – 12,766
<b>SAAF</b>	1,640	3,818	1,073 – 13,587

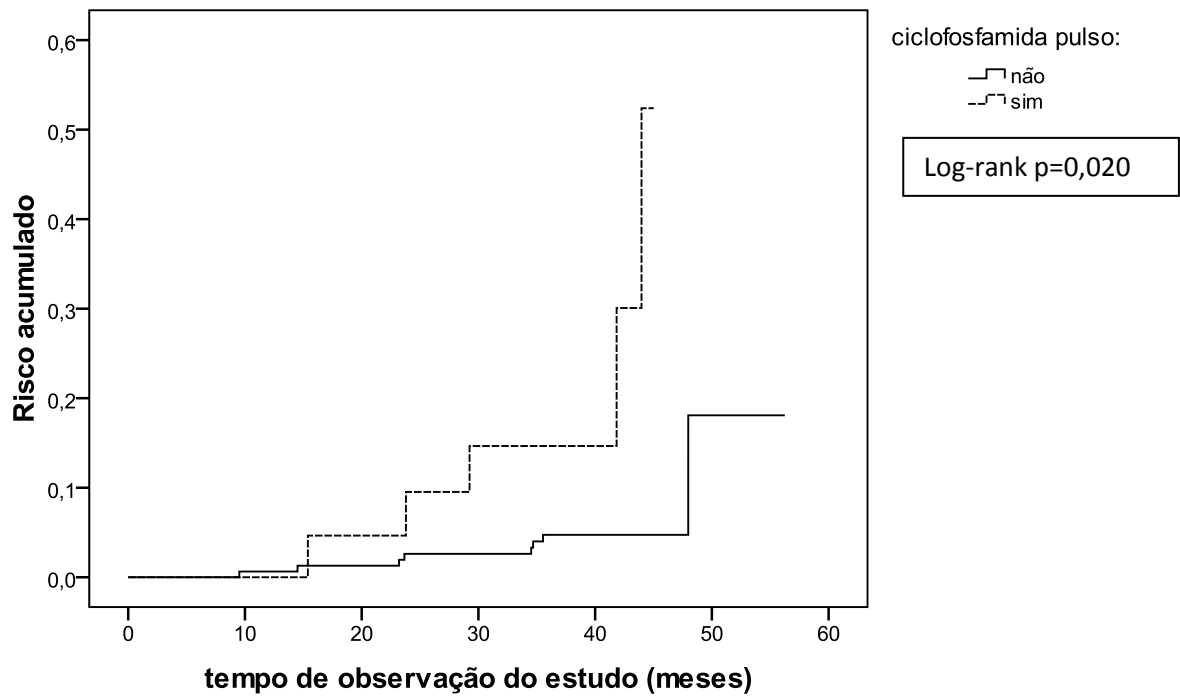
\*HR=hazard ratio="razão de risco" ajustado para o otimismo. \*\*IC95%: intervalo de confiança a 95%  
 Qui-quadrado modelo  $p < 0,001$ , graus de liberdade: 3



**Figura 1** Curva da razão de riscos quanto ao diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide no T<sub>0</sub>



**Figura 2** Curva da razão de riscos quanto ao índice de dano no  $T_0$



**Figura 3** Curva da razão de riscos quanto ao uso de ciclofosfamida no  $T_0$

### 3.3 ARTIGO III: Síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: associação com fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e com características do lúpus

Rosa Weiss Telles<sup>1</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>2</sup>, Gilda Aparecida Ferreira<sup>2</sup>, Antonio L. Ribeiro<sup>3</sup>

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
2. Professora Adjunta, Departamento do Aparelho Locomotor
3. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica

Serviço de Reumatologia e Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas – Departamentos de Clínica Médica e do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina– Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

**Autor para correspondência:**

Rosa Weiss Telles

Fax: 31 3226-7681

Telefone: 31 3409-9532

Email: rwtelles@uol.com.br

### 3.3.1 Resumo

**Objetivo:** Determinar a frequência da síndrome metabólica (SMet) em pacientes com LES e analisar a associação desta síndrome com os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC) e com as características do lúpus. **Pacientes e Métodos:** Neste estudo transversal a frequência da SMet foi determinada de acordo com os critérios do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*. A associação da SMet com os fatores de risco tradicionais para DAC, não incluídos na definição da síndrome, e com as características do lúpus foi analisada. **Resultados:** A média (dp) de idade das 162 pacientes incluídas foi 38,8 (11,2) anos. A frequência de SMet foi de 32,1%. A obesidade abdominal e a hipertensão arterial sistêmica foram os dois componentes mais comuns da síndrome (86,5% dos pacientes), seguidos por HDL<50mg/dl (84,6%), hipertrigliceridemia (69,2%) e hiperglicemia (15,4%). A SMet associou-se significativamente à idade, à história familiar positiva para DAC, à obesidade, à falência ovariana, ao LDL $\geq$ 100mg/dl e ao maior escore de Framingham. As características do LES associadas à SMet foram idade ao diagnóstico do LES, história de proteinúria nefrótica durante a evolução do LES, uso atual de ciclofosfamida, maior *SLEDAI-2k* modificado e maior índice de dano do LES. Na análise de regressão logística, as variáveis independentemente associadas à SMet foram: idade ao diagnóstico do LES, obesidade, LDL $\geq$ 100mg/dl, maior índice de dano do LES e proteinúria nefrótica. **Conclusão:** O diagnóstico de SMet foi frequente em pacientes com LES. A SMet associou-se não só aos fatores de risco tradicionais para DAC, mas também às características do próprio LES. Alguns desses fatores, especialmente o LDL $\geq$ 100mg/dl e a idade ao diagnóstico do LES, já foram associados à aterosclerose em pacientes lúpicos em outros estudos.

### 3.3.2 Abstract

**Objective:** To determine the frequency of Metabolic Syndrome (MetS) in patients with SLE and to analyze the association of MetS with traditional risk factors for coronary heart disease (CHD) and lupus characteristics. **Patients and Methods:** In this cross-sectional study the frequency of MetS was determined according the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III in patients with SLE. The association of MetS with the traditional risk factors for CHD not included in the syndrome definition, and with lupus characteristics was examined. **Results:** The mean age (sd) of the 162 females patients was 38.8 (11.2) years. The frequency of MetS was 32.1%. Abdominal obesity and hypertension were the two most common components of the syndrome (86.5% each) followed by low levels of HDL-cholesterol (84.6%), hypertriglyceridemia (69.2%) and hyperglycemia (15.4%). MetS was significantly associated with older age, family history of CHD, obesity, postmenopausal status,  $LDL \geq 100$ mg/dl, and higher Framingham risk score. Lupus characteristics associated with MetS were history of nephrotic proteinuria during follow up and current cyclophosphamide use, higher modified SLEDAI-2k, higher damage index, and older age at lupus diagnosis. In the logistic regression analysis, obesity,  $LDL \geq 100$ mg/dl, older age at lupus diagnosis, higher damage index and nephrotic proteinuria were independently associated with MetS. **Conclusions:** MetS diagnosis was frequent in patients with lupus. The syndrome was associated not only with traditional risk factors for CHD, confirming the clustering of those risk factors, but also with lupus characteristics. Some of those factors, especially  $LDL \geq 100$ mg/dl and age at lupus diagnosis, have been associated with atherosclerosis in lupus patients.



**Palavras-chave**

Lúpus eritematosos sistêmico, síndrome metabólica, doença cardiovascular, fatores de risco, dano no lúpus, proteinúria nefrótica

**Key-words**

Systemic lupus erythematosus, metabolic syndrome, cardiovascular disease, risk factors, lupus damage, nephrotic proteinuria

**Título resumido**

Síndrome metabólica no lúpus eritematoso sistêmico

**Título em inglês**

Metabolic Syndrome in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: association with traditional risk factors for Coronary Heart Disease and lupus characteristics

### 3.3.3 Introdução

A síndrome metabólica (SMet) é uma condição caracterizada por resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia (hipertrigliceridemia e baixos nível de colesterol de alta densidade), aumento da pressão arterial sistêmica e obesidade central(1). A existência da SMet enquanto unidade diagnóstica é controversa, mas o seu diagnóstico identifica, de forma simples e barata, indivíduos que possuem aumento do risco de desenvolverem diabetes mellitus tipo 2 e eventos cardiovasculares(2). A identificação do agrupamento de fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), fenômeno real e relativamente comum, enfatiza a necessidade de tratar mais agressivamente os indivíduos com múltiplos fatores de risco, ainda que individualmente esses fatores sejam leves(3). Além disso, estudos epidemiológicos têm demonstrado maior frequência do agrupamento dos fatores de risco que definem a SMet do que seria esperado apenas pelo acaso(1).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória auto-imune. Os pacientes com lúpus apresentam prevalência aumentada de aterosclerose em comparação à população geral e a ocorrência de eventos cardiovasculares prematuros tem sido reconhecida como importante causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes(4-6). Entretanto, os mecanismos que determinam o aparecimento de aterosclerose acelerada no LES ainda não são completamente compreendidos. Os pacientes com LES possuem frequência aumentada de fatores de risco tradicionais para DAC em relação à população geral(7-10). No entanto, mesmo após o ajuste para os fatores de risco presentes no escore de Framingham, a chance de evento coronariano continua aumentada(5), sugerindo a existência de fatores de risco adicionais, incluindo características do próprio lúpus, na determinação do aparecimento de DAC(11).

A SMet está associada à inflamação caracterizada por aumento de adipocitocinas circulantes tais como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), a interleucina-6, a leptina, a resistina, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), e as proteínas de fase aguda como a proteína C reativa(12-14). A inflamação pode facilitar o aparecimento da resistência periférica à insulina e prejudicar a vasodilatação dependente de endotélio(15). Interessantemente, os níveis elevados de proteína C reativa são capazes de predizer a presença de SMet em homens de meia idade, mesmo após o ajustamento para fatores de risco tradicionais para DAC e para o índice de massa corporal(16). Pacientes com LES apresentam níveis plasmáticos elevados de leptina, TNF- $\alpha$ , fibrinogênio e PAI-1 se comparados a controles saudáveis(17, 18). Esses pacientes apresentam dislipidemia caracterizada principalmente por níveis elevados de triglicérides e níveis baixos de colesterol de alta densidade (HDL), especialmente durante os períodos de atividade da doença(19). Todas essas alterações conectam o LES à SMet. Essa conexão pode, mesmo que apenas parcialmente, estar associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares encontrado em pacientes com LES.

Sendo assim, os objetivos do presente estudo são determinar a frequência de SMet e das características presentes em sua definição bem como avaliar a associação da síndrome com características relacionadas ao LES e com fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da síndrome. A hipótese da associação da SMet com características do LES, independente da presença de fatores de risco tradicionais para DAC, será analisada.

### 3.3.4 Pacientes e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### *Pacientes*

No período de maio de 2005 a fevereiro de 2006, 183 pacientes com LES, do sexo feminino, com 18 anos ou mais, foram convidadas a participar de um estudo transversal sobre doença cardiovascular aterosclerótica no LES. Todas elas preenchem o critério de classificação para LES do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1982 revisado em 1997(20). Foram excluídas 21 pacientes deste estudo inicial por protocolo incompleto ao final do período de coleta de dados. As 162 pacientes avaliadas não diferiram das outras 125 pacientes que compareceram ao ambulatório no mesmo período em relação à idade, à idade ao diagnóstico do LES, aos anos de escolaridade, à cor da pele. Não houve diferença quanto às manifestações clínico-laboratoriais presentes no critério de classificação para LES do *ACR*, exceto pela maior frequência de FAN positivo no grupo incluído [162 (100%) *versus* 121 (96,8%);  $p=0,035$ ] (APÊNDICE K)

#### *Protocolo e Definições*

As pacientes foram avaliadas segundo um protocolo padronizado que incluía entrevista, exame físico e dados de exames laboratoriais, além de revisão de prontuários médicos. O diagnóstico de SMet foi realizado segundo as diretrizes do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)*, modificado para incluir o tratamento medicamentoso das anormalidades como critério para presença do fator de risco(21, 22). O *NCEP/ATPIII* define a SMet quando três ou mais das seguintes características estiverem

presentes: obesidade central (circunferência abdominal >88cm), hipertrigliceridemia (triglicérides  $\geq 150$ mg/dl), baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL <50mg/dl), níveis elevados de pressão arterial sistêmica (pressão arterial  $\geq 130/85$ mmHg) e glicemia de jejum  $\geq 110$ mg/dl. A modificação nos níveis de glicemia para >100mg/dl de acordo com a recomendação do *American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* não modificou os resultados da análise estatística na amostra estudada(22).

As características do LES e de seu tratamento foram coletadas. As lesões definitivas secundárias ao lúpus ou seu tratamento foram avaliadas utilizando-se o índice de dano segundo proposição do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)*(23). A atividade do LES foi mensurada utilizando-se o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k (SLEDAI-2k)*, modificado para excluir os itens sorológicos (anti-dsDNA e complemento)(24). Os dados referentes ao uso de prednisona foram coletados de diversas maneiras, quais sejam: dose diária de prednisona no momento da avaliação (mg/dia), dose máxima usada durante a doença (mg/dia), duração do uso, dose acumulada durante o período de acompanhamento no serviço (g) e dose média diária durante o acompanhamento (mg/dia).

Os outros fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da síndrome e que foram pesquisados são: idade, história familiar positiva para evento coronariano precoce em parentes de primeiro grau (<55 anos para homens e <65 anos para mulheres), obesidade (índice de massa corporal  $>30$ Kg/m<sup>2</sup>), falência ovariana, falência ovariana prematura (<40 anos de idade), tabagismo, colesterol total  $\geq 200$ mg/dl; colesterol de baixa densidade (LDL)  $\geq 130$ mg/dl e  $\geq 100$ mg/dl e o escore de risco de Framingham, de acordo com definições já publicadas (11, 25) (APÊNDICES E e J).

#### *Análise Estatística*

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão (dp) ou mediana e intervalo interquartil (IIq) de acordo com a sua distribuição. As variáveis categóricas foram apresentadas como número e porcentagem (%). A comparação entre os pacientes com e sem a SMet foi realizada utilizando-se os testes estatísticos t-Student, Mann-Whitney,  $\chi^2$ -Pearson ou teste exato de Fisher, de acordo com o indicado.

Para determinar quais fatores eram independentemente associados à síndrome, as variáveis com  $p < 0,10$  na análise univariada e aquelas com suposta relevância clínica ou dados prévios da literatura foram incluídas em modelos de regressão logística.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Foram consideradas significativas as associações com  $p < 0,05$ .

### 3.3.5 Resultados

#### *Pacientes*

A média (dp) da idade das 162 pacientes lúpicas estudadas foi 38,8 (11,2) anos. A mediana (IIq) do tempo de doença e do acompanhamento no serviço foram 102,5 (54,0-159,0) meses e 84,0 (52,0-136,0) meses, respectivamente. A mediana (IIq) da idade ao diagnóstico do LES foi 27,0 (22,0-35,0) anos. A mediana (IIq) do índice de dano foi 1 (0-3), com máximo de sete, e do *SLEDAI-2k* modificado foi 0 (0-4), com máximo de 18. Nenhum paciente tinha doença renal crônica (DRC) terminal.

#### *Síndrome Metabólica*

A SMet foi diagnosticada em 52 pacientes (32,1%; IC95%=24,9%-39,3%). A tabela 1 mostra a frequência dos componentes da SMet em todas as pacientes avaliadas e naquelas com e sem a SMet. As características mais encontradas nos pacientes com SMet foram a obesidade central (86,5%) e a pressão arterial sistêmica alta (86,5%), seguidas por níveis baixos de colesterol HDL (84,6%), hipertrigliceridemia (69,2%) e hiperglicemia (15,4%). Em toda a amostra estudada nenhuma paciente estava em tratamento para hipertrigliceridemia, quatro (2,5%) pacientes estavam em uso de drogas hipolipemiantes (três em uso de inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase e uma em uso de fibrato), sete pacientes (4,3%) estavam usando drogas hipoglicemiantes (cinco usavam hipoglicemiante oral e duas insulina) e 73 pacientes (45,1%) estavam em uso de medicação antihipertensiva (42 em uso de inibidor de enzima conversora da angiotensina, 33 em uso de hidroclorotiazida e 23 em uso de  $\beta$ -bloqueadores).

Os fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da SMet e que estavam significativamente associados à síndrome foram: a idade ( $p=0,001$ ), a história

familiar positiva para evento coronariano precoce ( $p=0,024$ ), a falência ovariana ( $p=0,026$ ) e a falência ovariana prematura ( $p=0,029$ ), os níveis elevados de colesterol total ( $p<0,001$ ) e de colesterol LDL ( $p<0,001$ ), a obesidade ( $p<0,001$ ) e o maior escore de risco de Framingham ( $p<0,001$ ) (tabela 2).

As características do LES associadas à SMet foram a presença de proteinúria nefrótica durante o acompanhamento da doença ( $p=0,008$ ), o maior *SLEDAI-2k* modificado ( $p=0,037$ ), o maior índice de dano segundo o *SLICC/ACR* ( $p<0,001$ ) e a idade ao diagnóstico do LES ( $p<0,001$ ) (tabela 3). Quanto à proteinúria nefrótica, a mediana (IIq) do tempo entre a primeira proteinúria nefrótica e o diagnóstico da SMet (realizado na data de inclusão no estudo) foi de 48,9 (25,2-74,1) meses, e a mediana (IIq) do tempo entre a última proteinúria nefrótica e o diagnóstico da síndrome foi de 32,8 (15,9-67,6) meses.

O uso atual de ciclofosfamida foi a única variável relacionada ao tratamento do lúpus que apresentou associação com a SMet [11 pacientes (21,2%) com a SMet *versus* 10 pacientes (9,1%) sem a SMet;  $p=0,045$ ]. Não houve associação positiva ou negativa entre uso de prednisona e de antimaláricos com o diagnóstico da SMet.

O modelo de regressão logística incluindo as 162 pacientes estudadas foi ajustado para as seguintes variáveis: idade, história familiar positiva de evento coronariano precoce, obesidade, colesterol LDL  $\geq 100$ mg/dl, falência ovariana, presença de proteinúria nefrótica durante o acompanhamento do LES, uso atual de ciclofosfamida, *SLEDAI-2k* modificado, índice de dano segundo o *SLICC/ACR* e idade ao diagnóstico do LES. Nesse modelo, o colesterol LDL  $\geq 100$ mg/dl ( $p=0,007$ ) e a obesidade ( $p<0,001$ ) foram os dois fatores de risco tradicionais para DAC independentemente associados à SMet. A história de proteinúria nefrótica ( $p=0,025$ ), o maior índice de dano ( $p=0,006$ ) e a idade ao diagnóstico do LES ( $p=0,007$ ) foram associadas à presença da SMet independentemente da presença de fatores de risco tradicionais para DAC (tabela 4). A regressão logística incluindo o índice de dano



modificado, excluindo-se as variáveis associadas à aterosclerose (*angina pectoris* e *bypass* coronariano, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e claudicação intermitente) não modificou o modelo final.

### 3.3.6 Discussão

A SMet, de acordo com os critérios do *NCEP/ATPIII* modificados para incluir o tratamento das alterações, foi identificada em 52 (32,1%) pacientes com LES. Essa frequência é semelhante à encontrada por Cunha *et al.*(30,4%) em pacientes com história de nefrite lúpica atendidos na Universidade do Estado do Rio de Janeiro e maior que a descrita por Azevedo *et al.* em outro grupo de pacientes lúpicos brasileiros (20,2%)(26, 27). Azevedo *et al.* excluíram pacientes com diabetes mellitus e síndrome nefrótica, o que pode explicar a diferença observada.

A frequência de SMet encontrada no presente estudo é também maior do que a descrita em pacientes com LES no México (16,7%)(28) e nos Países Baixos (16%)(29), apesar dos pacientes descritos terem médias de idade muito semelhantes: 37 anos, 39 anos, respectivamente. A frequência de SMet descrita na Argentina (28,6%)(30) e nos Estados Unidos da América (29,4%)(15) é semelhante à frequência encontrada na presente coorte. Negron *et al.* avaliaram a SMet em 204 pacientes com LES em Porto Rico com média (dp) de idade de 43,6 (14,0) anos e encontraram SMet em 78 (38,3%) dos pacientes(14, 28, 31). É conhecido que os cinco fatores de risco presentes na definição da SMet estão associados ao nível sócio-econômico dos indivíduos e que a prevalência da SMet é maior entre os menos favorecidos(14, 28, 31). Em pacientes lúpicas a SMet já foi associada à menor renda e à ausência de planos privados de saúde(14, 28). Essas associações poderiam explicar a menor frequência de SMet encontrada nos Países Baixos comparando-se com a encontrada em pacientes de Porto Rico e do Brasil. Além disso, fatores que aumentam a suscetibilidade à SMet incluem alterações do tecido adiposo (tipicamente a obesidade abdominal), além de características genéticas e raciais, idade, distúrbios endócrinos, estilo de vida e hábitos

alimentares(3). Considerando-se todas essas observações em conjunto, esses fatores poderiam contribuir para as diferenças de frequência da SMet encontrada nos diversos estudos.

Os pacientes com SMet possuem risco maior de desenvolverem diabetes mellitus e aterosclerose que indivíduos sem a síndrome. Análises dos descendentes da coorte de Framingham mostraram que mulheres com a SMet apresentam risco relativo de *diabetes mellitus* tipo 2, de doença cardiovascular, e de doença arterial coronariana 6,9; 2,1 e 1,5 vezes maior que as mulheres sem a síndrome(1). Além disso, Girman *et al.* demonstraram ocorrência de eventos cardiovasculares aumentada em pacientes com SMet mesmo após ajuste para o escore de risco de Framingham, sugerindo que a síndrome é capaz de identificar risco adicional ao calculado pelo escore de Framingham(32). Em estudo realizado na Europa, homens com baixo risco de morte por doenças cardiovasculares (risco de mortalidade cardiovascular menor que 5% em 10 anos) apresentavam um risco relativo de mortalidade cardiovascular de 2,5 (1,2-5,0) quando apresentavam SMet, em comparação àqueles que não tinham a síndrome(33). O grupo do sexo feminino apresentou uma frequência menor de eventos cardiovasculares e a SMet não apresentou associação significativa com o risco de morte. Essa observação é de especial interesse ao considerarmos as pacientes lúpicas uma vez que esse grupo de indivíduos apresenta frequência significativamente mais alta de eventos em comparação à população geral, apesar do baixo risco de eventos coronarianos calculado segundo o escore de Framingham na maioria delas(15). Aliás, o escore de risco de Framingham não prediz de forma adequada a presença de aterosclerose clínica(5) e subclínica nessas pacientes(34). O possível valor preditivo da SMet para eventos cardiovasculares em mulheres lúpicas precisa ser elucidado.

O presente estudo demonstrou que a SMet está associada não só ao agrupamento de fatores de risco que compreendem a síndrome, mas também a outros fatores de risco tradicionais, especialmente obesidade, definida segundo o índice de massa corporal, e

colesterol LDL $\geq$ 100mg/dl. O valor do colesterol LDL $\geq$ 100mg/dl é especialmente importante uma vez que este tem sido o nível recomendado dessa fração de colesterol para pacientes com LES. Além disso, já foi observada uma associação entre a presença de colesterol LDL $\geq$ 100mg/dl e a aterosclerose(11, 25). Esses achados reforçam a idéia do agrupamento de fatores de risco presente na SMet frequentemente encontrada em pacientes com LES. Os profissionais de saúde que atendem esses pacientes precisam estar atentos a este fato.

Em concordância com outros autores, não foi encontrada associação entre o uso de prednisona e a SMet(15, 28). Os glicocorticóides possuem efeitos colaterais deletérios em relação à doença cardiovascular e aos componentes que definem a SMet. O uso de glicocorticóides está associado à hipertrigliceridemia, resistência periférica à insulina, altos níveis de colesterol total, hipertensão arterial sistêmica e aumento de peso e alterações da distribuição da gordura corporal em pacientes suscetíveis(35, 36). O uso de prednisona $>$ 10mg/dia e metilprednisolona em pulsoterapia endovenosa já foi associado ao diagnóstico de SMet e à presença dos seus componentes(14, 29). No entanto, doses altas de prednisona e metilprednisolona são utilizadas no LES para controle de sua atividade inflamatória. Dessa forma, a associação entre o uso de corticóides e a SMet poderia ser reflexo, na verdade, da inflamação presente em pacientes com a doença em atividade(14, 36). Teoricamente, diante das propriedades anti-inflamatórias dos glicocorticóides, estes poderiam apresentar um efeito benéfico e protetor em relação à SMet, o que mantém indefinidos os efeitos dessa complexa relação(17).

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de dislipidemia. Em pacientes com LES, a proteinúria nefrótica é sinal de doença grave e atividade inflamatória importante. Os pacientes com nefrite grave são frequentemente tratados com doses altas de prednisona e pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa. Assim sendo, a associação encontrada entre o uso de ciclofosfamida e a SMet na análise univariada poderia representar, na verdade, a

associação entre proteinúria nefrótica e SMet. De fato, na análise multivariada, a história de proteinúria >3,5g/24 horas foi a variável mais fortemente associada à SMet, permanecendo no modelo final como uma variável independentemente associada à síndrome. Essa associação foi estatisticamente significativa mesmo quando as pacientes não mais apresentavam proteinúria nefrótica (tabela 3). Apesar de não podermos fazer inferências a respeito de causalidade pelas limitações do desenho do estudo, esses dados sugerem que deveríamos estar atentos aos pacientes com nefrite grave em relação ao aparecimento da SMet.

A persistência e a gravidade da atividade inflamatória do LES bem como o tratamento empregado para o controle das manifestações da doença são determinantes importantes do índice de dano segundo o *SLICC/ACR*. O aparecimento da SMet possivelmente é influenciada pelos mesmos fatores, não sendo surpresa a associação entre a SMet e o índice de dano encontrada no presente estudo e descrita na publicação de Bellomio *et al.*(30). Se o diagnóstico de SMet em pacientes com LES terá algum valor prognóstico assim como o índice de dano possui é uma questão para futuros estudos prospectivos.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Inicialmente, como já citado anteriormente, este é um estudo transversal e para responder algumas questões importantes serão necessários novos estudos prospectivos. Em segundo lugar, a ausência de grupo controle não permite conclusão quanto à alta frequência da SMet encontrada: se é resultado da frequência de SMet na população de referência sem LES ou se está associada ao diagnóstico do LES propriamente dito. Barbieri *et al.* descreveram prevalência de 4,8% de SMet em mulheres com idade entre 23 e 25 anos em uma coorte de Ribeirão Preto e Silveira *et al.* encontraram prevalência de 5,9% em mulheres com idade entre 22 e 23 anos na cidade de Pelotas (37, 38). Estes estudos sugerem que a frequência de SMet descrita na presente coorte de pacientes com LES está acima da encontrada na população geral. Finalmente, somente uma definição de SMet foi utilizada aqui, a definição sugerida pelo *NCEP/ATPIII* modificada

para incluir o tratamento. Existem diversos critérios para se definir a presença de SMet publicadas na literatura. Basicamente, a diferença entre esses critérios reside nos níveis de corte para os parâmetros que definem os componentes da síndrome, o número de alterações necessárias para o diagnóstico e se existe algum componente obrigatório. A definição inicial de SMet realizada por Reaven está centrada na presença de resistência periférica à insulina, e os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo *International Diabetes Federation (IDF)* e pelo Grupo Europeu para estudo da Resistência à Insulina (*EGIR*) consideram este ponto crucial para o diagnóstico da SMet(1, 39). Infelizmente os autores deste trabalho não mediram o nível plasmático da insulina (necessário para o diagnóstico segundo a OMS). Na verdade, foi escolhido o critério mais frequentemente utilizado nos estudos envolvendo pacientes com LES. A princípio, a utilização de diferentes critérios para diagnóstico da síndrome resultaria em diferentes frequências de diagnóstico. No entanto, Chung *et al.* definiram a SMet utilizando dois critérios diferentes, da OMS e do *NCEP/ATPIII*, e encontraram frequências muito semelhantes (32,4% e 29,4%, respectivamente)(15). A proposta mais recente foi realizada pelo *AHA/NHLBI* em 2005(22). Os critérios segundo o *AHA/NHLBI* incluem o tratamento da hipertrigliceridemia e do nível baixo de colesterol HDL, da hiperglicemia e da hipertensão arterial sistêmica na definição das anormalidades encontradas. O tratamento dessas anormalidades foi considerado no presente estudo. Além disso, o critério proposto pelo *AHA/NHLBI* considera nível mais baixo para classificação de hiperglicemia (glicemia de jejum >100mg/dl). A diminuição do valor de referência da glicemia não alterou a frequência da SMet na amostra analisada no presente estudo.

Concluindo, esta pesquisa demonstrou que pacientes lúpicas apresentam alta frequência de SMet. A presença da SMet foi associada a fatores de risco tradicionais para DAC não incluídos na definição da síndrome. Além disso, foi demonstrado que características do

próprio lúpus apresentam associação positiva, e independente de fatores de risco tradicionais, com o diagnóstico da SMet. Se a SMet apresenta valor prognóstico em pacientes com LES ou se é capaz de prever a ocorrência de eventos cardiovasculares precisa ser estudado em trabalhos futuros, preferencialmente prospectivos e multicêntricos.

### 3.3.7 Referências

1. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2007;33(6):405-13.
2. Alberti KGM, Zimmet PZ. Should we dump the metabolic syndrome? *BMJ.* 2008;336(7645):640-1.
3. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-36.
4. Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 2005;44(12):1492-502.
5. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-7.
6. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger-Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
7. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanes D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3159-67.
8. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine.* 1992;71(5):291-302.
9. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Carvalho MAP, Ribeiro AL. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum.* 2007;47(3):165-72.
10. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Fortin PR, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis: report on the first 852 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9 (supplement)):S281.
11. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira G, Souza AJ, Navarro TP, Ribeiro AL. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus.* 2008;17(2):105-13.
12. Grundy SM. Metabolic Syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1093-100.



13. Miranda PJ, De-Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic Syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J.* 2005;149(5):33-45.
14. Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus.* 2008;17(4):348-54.
15. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):208-14.
16. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004;46(8):1403-10.
17. El-Magadami M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(1):50-6.
18. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
19. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipins antibodies. *Lupus.* 1997;6(6):533-9.
20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
21. 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.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome - An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
23. Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, Fortin P, Liang MH, Urowitz MB, 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 Rheum.* 1996;39(3):363-9.
24. Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2682-8.

25. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus - proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatol*. 2004;43(1):7-12.
26. Azevedo GZ, Gadelha RGN, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA (letter). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):1542.
27. Cunha BM, Klumb EM, Moura JQ, Santos A, Pinheiro GRC, Albuquerque EMN, et al. Frequência de síndrome metabólica em pacientes com nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(5):267-73.
28. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):74-7.
29. Bultink IEM, Turkstra F, Diamant M, Dijmans BAC, Voskuyl E. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(1):32-8.
30. Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H, et al. Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(11):1019-25.
31. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):259-65.
32. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93(2):136-41.
33. DECODE, Study, Group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? The DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):192-9.
34. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):562-9.
35. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2137-43.
36. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2000;9(3):170-5.

37. Silveira VMF, Horta BL, Gigante DP, Junior MRA. Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary lifestyle and socioeconomic status. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(4):390-7.
38. Barbieri MA, Bettioli H, Silva AA, Cardoso VC, Simoes VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1041-55.
39. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.

## 3.3.8 Ilustrações

**Tabela 1** Características presentes na definição de síndrome metabólica em 162 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico\*, Hospital das Clínicas/UFMG, 2005-2006

Variáveis	Total de Pacientes N=162	Pacientes com Síndrome Metabólica N=52	Pacientes sem Síndrome Metabólica N=110	p***	OR (IC95%)
Síndrome Metabólica	52 (32,1%)	52 (100%)	0 (0)	–	–
Circunferência Abdominal >88cm	73 (45,1%)	45 (86,5%)	28 (25,5%)	<0,001	18,83 (7,62-46,52)
c-HDL<50mg/dl**	99 (61,1%)	44 (84,6%)	55 (50,0%)	<0,001	5,50 (2,37-12,75)
Triglicérides≥150mg/dl**	47 (29,0%)	36 (69,2%)	11 (10,0%)	<0,001	20,25 (8,59-47,72)
PAS/PAD≥130/85mmHg**	93 (57,4%)	45 (86,5%)	48 (43,6%)	<0,001	8,30 (3,44-20,04)
Glicemia de jejum≥110mg/dl**	10 (6,2%)	9 (17,3%)	1 (0,9%)	<0,001	22,81 (2,81-185,54)

\*Síndrome Metabólica, segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*

\*\*ou tratamento medicamentoso para o fator de risco

\*\*\* $\chi^2$ -Pearson

c-HDL=colesterol de alta densidade, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, OR=razão de chances, IC95%=intervalo de confiança a 95%

**Tabela 2 Associação entre fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e síndrome metabólica em 162 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, análise univariada, Hospital das Clínicas/UFMG, 2005-2006**

Fatores de risco para DAC	Total N=162	Com Síndrome Metabólica N=52	Sem Síndrome Metabólica N=110	p*	OR (IC95%)
Idade (anos)†	38,8 (11,2)	43,4 (10,9)	36,6 (10,7)	0,001	–
História Familiar	22 (13,8)	12 (23,5)	10 (9,2)	0,024	3,05 (1,22-7,63)
Obesidade	35 (21,6)	26 (50,0)	9 (8,2)	<0,001	11,22 (4,69-26,84)
Falência ovariana	66 (40,7)	28 (53,8)	38 (34,5)	0,026	2,21 (1,13-4,33)
Falência ovariana prematura	28 (17,3)	14 (26,9)	14 (12,7)	0,029	2,53 (1,10-5,80)
Tabagismo	22 (13,6)	6 (11,5)	16 (14,5)	0,636	0,77 (0,28-2,09)
Colesterol total $\geq$ 200mg/dl	32 (19,8)	22 (42,3)	10 (9,1)	<0,001	7,33 (3,13-17,19)
LDL $\geq$ 130mg/dl	30 (18,5)	20 (38,5)	10 (9,1)	<0,001	6,25 (2,65-14,73)
LDL $\geq$ 100mg/dl	73 (45,1)	34 (65,4)	39 (35,5)	<0,001	3,44 (1,72-6,87)
Escore de risco de Framingham‡	1 (1-4)	2,5 (1-8)	1 (1-3)	<0,001	–

Dados apresentados como número (%) exceto quando indicado, †média (DP), ‡mediana (intervalo interquartil)

\*  $\chi^2$ -Pearson-, teste exato de Fisher, Mann-Whitney, t-Student, de acordo com o indicado

DAC=doença arterial coronariana, LDL=colesterol de baixa densidade, OR=razão de chances, IC95%=intervalo de confiança a 95%

**Tabela 3 Associação entre as características do lúpus eritematoso sistêmico e a síndrome metabólica em 162 pacientes, análise univariada, Hospital das Clínicas/UFMG, 2005-2006**

Características relacionadas ao LES	Total N=162	Com Síndrome Metabólica N=52	Sem Síndrome Metabólica N=110	p*	OR (IC95%)
<b>Manifestações mucocutâneas</b>	132 (81,5)	44 (84,6)	88 (80)	0,525	1,38 (0,57-3,34)
Artrite	104 (64,2)	32 (61,5)	72 (65,5)	0,726	0,84 (0,43-1,67)
Serosite	50 (30,9)	16 (30,8)	34 (30,9)	1,000	0,99 (0,49-2,03)
Nefrite	57 (59,9)	34 (65,4)	63 (57,3)	0,392	1,41 (0,71-2,80)
Proteinúria nefrótica (acompanhamento)	35 (21,6)	18 (34,6)	17 (15,5)	0,008	2,90 (1,34-6,26)
Proteinúria nefrótica (atual)	4 (2,5)	3 (5,8)	1 (0,9)	0,098	6,67 (0,68-65,78)
<b>Manifestações neuropsiquiátricas</b>	25 (15,4)	8 (15,4)	17 (15,5)	1,000	0,99 (0,40-2,48)
<b>Alterações hematológicas</b>	144 (88,9)	47 (90,4)	97 (88,2)	0,793	1,26 (0,42-3,74)
Anemia hemolítica	27 (16,7)	7 (13,5)	20 (18,2)	0,507	0,7 (0,28-1,78)
Leuco/linfopenia	141 (87)	44 (88,5)	95 (86,4)	0,806	1,21 (0,44-3,32)
Trombocitopenia	24 (14,8)	6 (11,5)	18 (16,4)	0,485	0,67 (0,25-1,79)
<b>FAN positivo</b>	162 (100)	52 (100)	110 (52)	–	–
Anticorpo anti-dsDNA <sup>#</sup>	76 (47,2)	21 (40,4)	55 (50,5)	0,152	0,67 (0,34-1,30)
Anticorpo anti-Sm <sup>§</sup>	43 (27)	16 (31,4)	27 (25)	0,446	1,37 (0,66-2,86)
VDRL falso positivo <sup>#</sup>	13 (8,1)	5 (9,8)	8 (7,3)	0,757	1,39 (0,43-4,47)
Anticoagulante lúpico positivo	22 (13,6)	6 (11,5)	16 (14,5)	0,636	0,77 (0,28-2,09)
Anticorpo anticardiolipina positivo <sup>‡</sup>	38 (23,8)	13 (25,5)	25 (22,9)	0,842	1,15 (0,53-2,49)
SLEDAI-2k modificado <sup>†</sup>	0 (0-4)	2 (0-4)	0 (0-2)	0,037	–
SLEDAI-2k modificado <sup>≥4</sup>	48 (29,6)	22 (42,3)	26 (23,6)	0,018	2,37 (1,17-4,79)
Índice de dano (SLICC/ACR) <sup>†</sup>	1 (0-3)	2 (1-4)	1 (0-2)	<0,001	–
Idade ao diagnóstico (anos) <sup>†</sup>	27 (22-35)	30,5 (25-38,5)	25,5 (21,0-33,0)	0,001	–
Tempo de duração da doença (meses) <sup>†</sup>	102,5 (54-159)	104(61,5-168)	100(48-152)	0,311	–
Tempo de acompanhamento (meses) <sup>†</sup>	84 (52-136)	91,5 (59-145)	75 (46-128)	0,129	–

Dados apresentados como número (%) exceto quando indicado, †mediana (intervalo interquartil)

\*  $\chi^2$ -Pearson-, teste exato de Fisher, Mann-Whitney, t-Student, de acordo com o indicado

<sup>#</sup>Não realizado em um paciente; <sup>‡</sup>Não realizado em dois pacientes; <sup>§</sup>Não realizado em três pacientes

**Tabela 4 Associação entre fatores de risco tradicionais e características relacionadas ao lúpus eritematoso sistêmico com a síndrome metabólica em 162 pacientes, regressão logística, Hospital das Clínicas/UFMG, 2005-2006**

<b>Variáveis</b>	<b>B</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Obesidade</b>	2,669	14,430	4,905-42,450	<0,001
<b>Colesterol LDL<math>\geq</math>100mg/dl</b>	1,254	3,504	1,418-8,662	0,007
<b>Proteinúria nefrótica (acompanhamento)</b>	1,214	3,368	1,165-9,733	0,025
<b>Índice de dano (SLICC/ACR)</b>	0,353	1,424	1,107-1,831	0,006
<b>Idade ao diagnóstico do LES (anos)</b>	0,063	1,065	1,017-1,114	0,007

Ajustado para idade, história familiar positiva de evento coronariano precoce, falência ovariana, atividade de doença (*SLEDAI-2k* modificado), uso atual de ciclofosfamida

Backward stepwise

Teste de qui-quadrado=69,578, graus de liberdade=5,  $p<0,001$

Tabela de classificação: porcentagem correta com Síndrome Metabólica=65,4%, sem Síndrome Metabólica=90,0%, porcentagem global=82,7%

Cox & Snell R square=0,349, Nagelkerke R square=0,488

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, os autores estudaram e acompanharam pacientes com LES atendidos em um hospital universitário. Foram investigadas, inicialmente em um estudo transversal, a frequência da síndrome metabólica e as principais características a ela relacionadas. Durante o acompanhamento prospectivo, foi possível avaliar e determinar as principais causas de óbito desta amostra, comparando-se os dados encontrados com aqueles publicados na literatura nacional e internacional. E, por fim, determinou-se a progressão da aterosclerose subclínica em carótidas de pacientes com LES, com o objetivo final de analisar quais foram os principais fatores previsores dessa progressão. A análise da progressão aterosclerótica em carótidas é original, pois não há estudo semelhante em âmbito nacional, de conhecimento dos autores. Além disso, há poucos dados na literatura internacional, todos de países desenvolvidos. A amostra incluída no estudo foi representativa dos pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG e, ao final, ocorreu uma pequena porcentagem de perda.

Em relação aos objetivos propostos nos artigos, seguem-se abaixo as principais conclusões:

### **Artigo I:**

1. A progressão da aterosclerose subclínica em carótidas ocorreu em 43 pacientes (27,4%) após 39 (37-42) meses: nove (5,7%) por aumento do escore de placa, 31 (19,7%) por aumento da espessura do complexo médio-intimal (EMI) maior que 0,15mm e três (1,9%) por ambas as alterações.



2. A média (dp) do aumento da EMI da coorte estudada foi 0,067 (0,116)mm, em média 0,020 (0,035)mm/ano. Este aumento parece ser maior que o encontrado na população geral. Houve aumento significativo dos valores médios da EMI em carótidas direita ( $p=0,011$ ) e esquerda ( $p=0,020$ ).
3. Na análise univariada, foram fatores de risco para progressão da aterosclerose a idade ( $p=0,020$ ), o maior tempo de doença ( $p=0,009$ ) e de acompanhamento no serviço ( $p=0,010$ ), e o maior nível sérico de triglicérides ( $p=0,024$ ). No entanto, na análise multivariada os fatores independentes previsores da progressão da aterosclerose carotídea foram o tempo de doença ( $p=0,008$ ) e a presença de proteinúria nefrótica no início do estudo ( $p=0,021$ ).
4. Os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana não foram capazes de prever a progressão da aterosclerose nesta amostra durante o período estudado. Em conjunto, os resultados do presente estudo enfatizam a importância do próprio LES na evolução da aterosclerose nestes pacientes.

## **Artigo II:**

1. Durante o período de observação do estudo de 3,3 (3,1-3,5) anos, ocorreram 13 mortes, representando 7,3% dos pacientes acompanhados, com mediana (IIq) de duração de doença de 8,2 (4,3-12,4) anos.
2. As principais causas de óbito estiveram associadas ao próprio LES. Agrupadas conjuntamente, nove pacientes apresentavam sequelas de atividade inflamatória prévia ou atividade inflamatória no período de internação em que ocorreu o óbito. Além do próprio lúpus, a presença de infecção foi outra causa importante de óbito, sendo

responsável por cinco mortes, três das quais em associação a sinais de atividade inflamatória do LES. A aterosclerose não foi uma importante causa de óbito na coorte estudada.

3. Foram fatores de risco independentes para o óbito: o maior índice de dano segundo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR)* ( $HR:1,401$ ;  $IC95\%: 1,076-1,824$ ), o uso de ciclofosfamida em pulsoterapia endovenosa ( $HR:3,800$ ;  $IC95\%: 1,313-12,766$ ) e o diagnóstico de síndrome antifosfolipídica ( $HR: 3,818$ ;  $IC95\%: 1,073-13,587$ ).
4. Os dados encontrados são comparáveis à maioria das informações disponíveis em casuísticas internacionais de países em desenvolvimento. Esses dados diferem dos dados de países desenvolvidos, que encontram uma frequência cada vez mais significativa de óbitos por doença cardiovascular aterosclerótica, especialmente após os primeiros cinco anos de diagnóstico do LES. As causas das diferenças encontradas precisam ser mais bem estudadas, mas algumas hipóteses relacionam-se às diferenças sócio-econômicas, raciais e de assistência à saúde dos indivíduos com LES.

### **Artigo III:**

1. A síndrome metabólica foi diagnosticada em 52 pacientes (32,1%;  $IC95\%=24,9\%-39,3\%$ ) com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG. Esta frequência parece ser maior que a encontrada em dois estudos que avaliaram mulheres jovens em cidades brasileiras.

2. Houve uma associação significativa entre fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana não incluídos na definição da síndrome metabólica e o diagnóstico da síndrome, especialmente colesterol LDL $\geq$ 100mg/dl (p=0,007) e obesidade (p<0,001). Essa associação enfatiza o já reconhecido agrupamento de fatores de risco para doença arterial coronariana.
  
3. A análise dos dados demonstrou uma associação significativa entre as características do próprio LES e a síndrome metabólica, especialmente a história de proteinúria nefrótica desde o diagnóstico do LES (p=0,025), o maior índice de dano calculado segundo a proposição do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (p=0,006) e a idade ao diagnóstico do LES (p=0,007). Tais associações ocorreram independentemente dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana analisados.
  
4. O valor prognóstico do diagnóstico da síndrome metabólica em pacientes com LES, quanto ao risco de morte e de ocorrência de eventos cardiovasculares, necessita ser estudado prospectivamente, preferencialmente em trabalhos multicêntricos.

## **APÊNDICES**

### **APÊNDICE A – Carta de Esclarecimento**

#### **CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PACIENTES**

##### **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

Sabemos que pacientes com lúpus têm uma chance maior de ter aterosclerose que a população sem lúpus. A aterosclerose provoca doenças como o “infarto do coração”, “angina”, o acidente vascular cerebral (“derrame”) e a insuficiência vascular periférica (“gangrena”), conjuntamente denominadas de Doença Cardiovascular Aterosclerótica.

Existem, já bem definidos, alguns fatores de risco para o aparecimento de aterosclerose na população geral. Fatores de risco representam algumas doenças ou costumes como pressão alta, diabetes, hábito de fumar, que aumentam a chance do paciente desenvolver doença cardiovascular. Alguns destes fatores de risco estão também presentes nos pacientes com lúpus. Além disto, algumas características do próprio lúpus podem aumentar o risco de aterosclerose.

Apesar de conhecermos quais são os fatores de risco para aterosclerose na população geral ainda não estão estabelecidos quais desses fatores e quais características do lúpus aumentam a chance de aparecimento e progressão da aterosclerose nas pessoas com lúpus.

O nosso objetivo nessa pesquisa é avaliar a progressão das alterações ateroscleróticas nas carótidas (uma artéria localizada no pescoço) dos pacientes com lúpus do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFMG em um período de três anos. Iremos também estudar quais os fatores de risco tradicionais e relacionados ao lúpus e seu tratamento que aumentam a chance da progressão da aterosclerose.

Você está sendo convidado (a) a participar desse estudo por ter participado da pesquisa realizada entre 2005-2006 no Serviço. Os resultados do estudo atual serão comparados ao do estudo anterior. O benefício individual para o paciente é o de descobrir se possui fatores de risco para aterosclerose e se já apresenta aterosclerose nas artérias do pescoço. Poderemos estudar como os fatores de risco e a aterosclerose estão se comportando nesse período de três anos. Com essas informações será possível tomar medidas para diminuir o risco de angina, infarto, derrame ou gangrena novos ou recorrentes. O benefício para outros pacientes com

lúpus é definir os fatores de risco que estão presentes e o risco de aterosclerose, para podermos prevenir a doença.

Se você concordar em participar do estudo, deverá ser entrevistada pela Dra. Rosa Weiss Telles no mesmo dia de sua consulta. Durante o exame físico será mensurado altura, peso, cintura e serão palpados os pulsos dos pés. O seu prontuário será revisado para procurarmos manifestações da aterosclerose e os fatores de risco. A ultrassonografia da carótida será realizada em outro dia que será agendado com o seu conhecimento e consentimento.

Durante qualquer etapa do estudo você poderá tirar qualquer dúvida sobre as doenças e os fatores de risco que estaremos procurando. Você terá acesso aos resultados do estudo se assim desejar.

Em qualquer momento você poderá decidir não participar mais do estudo, sem qualquer prejuízo quanto à continuidade do seu tratamento.

Os dados encontrados no estudo poderão ser publicados e divulgados nos meios de comunicação médica como congressos e revistas.

*COEP/UFMG: Av. Antonio Carlos, 6627; Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005; Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270-901.*

*Telefax: 31 3409-4592. E-mail: coep@prpq.ufmg.br*

## APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Universidade Federal de Minas Gerais

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre “ATEROSCLEROSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: PROGRESSÃO DE ALTERAÇÕES ATEROSCLERÓTICAS EM CARÓTIDAS, ANÁLISE EM TRÊS ANOS”.

Eu discuti com a Dra. Rosa Weiss Telles sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que tenho garantia do acesso ao meu tratamento. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou do meu atendimento neste serviço.

Eu \_\_\_\_\_, abaixo assinado, RG-HC/UFMG \_\_\_\_\_, após ler, ter entendido e não tendo nenhuma dúvida a respeito da carta de informação, dou meu consentimento em participar do estudo sobre a “ATEROSCLEROSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: PROGRESSÃO DE ALTERAÇÕES ATEROSCLERÓTICAS EM CARÓTIDAS, ANÁLISE EM TRÊS ANOS”.

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_.

## APÊNDICE C – Protocolo de Pesquisa

### ATEROSCLEROSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: PROGRESSÃO DE ALTERAÇÕES ATROSCLERÓTICAS EM CARÓTIDAS

Nome: \_\_\_\_\_

SAME: \_\_\_\_\_ Sexo (0. fem. 1. masc.): \_\_\_\_\_  
 Protocolo LES: \_\_\_\_\_ Protocolo DCV: \_\_\_\_\_  
 Data nasc: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_  
 Data 1º protocolo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data 2º protocolo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Data 1ºU-S: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data 2º U-S: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Legenda do protocolo, a não ser quando indicado:

0.Não 1.Sim 9.Não se aplica/Não realizado  
 T1 = estudo 2005-2006 I = intervalo entre estudos T2 = estudo atual

#### DOENÇA CARDIOVASCULAR manifesta

	T1	Data	T2	Data
Eco	____	____/____/____	____	____/____/____
DAP	____	____/____/____	____	____/____/____
AVCi	____	____/____/____	____	____/____/____
DCV manifesta	____	____/____/____	____	____/____/____

#### FATORES DE RISCO TRADICIONAIS:

História familiar: \_\_\_\_\_

#### HAS:

PA Sistólica (T1): \_\_\_\_\_ mmHg PA Sistólica (T2): \_\_\_\_\_ mmHg

PA Diastólica (T1): \_\_\_\_\_ mmHg PA Diastólica (T2): \_\_\_\_\_ mmHg

Tabagismo: \_\_\_\_\_ cigarros/dia

#### Obesidade:

Altura (T1): \_\_\_\_\_.\_\_\_\_m Altura (T2): \_\_\_\_\_.\_\_\_\_m

Peso (T1): \_\_\_\_\_ Kg Peso (T2): \_\_\_\_\_ Kg

IMC (T1): \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup> IMC (T2): \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

#### Obesidade abdominal:

Circunferência abdom.(T1): \_\_\_\_\_.\_\_\_\_cm Circunferência abdom.(T2): \_\_\_\_\_.\_\_\_\_cm

#### Menopausa:

IdadeMen: \_\_\_\_ anos Tempo Men: \_\_\_\_\_ meses

Ausência de fluxo menstrual espontâneo há >12 meses: \_\_\_\_\_

TRH: \_\_\_\_\_ Irregularidade menstrual/amenorréia e FSH > 20: \_\_\_\_\_

Fator de Risco	T1	I	T2	Data Início	Data Término
HAS	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Tabagismo	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Obesidade	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Obesidade Abdominal	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Diabetes Mellitus	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Dislipidemia	___	___	___	___/___/___	___/___/___
HDL<40	___	___	___	___/___/___	___/___/___
LDL $\geq$ 130	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Col Total $\geq$ 200	___	___	___	___/___/___	___/___/___
LDL>100	___	___	___	___/___/___	___/___/___
TGLs $\geq$ 150	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Menopausa	___	___	___	___/___/___	___/___/___

Tratamento Medicamentoso	T1	I	T2	Data Início	Data Término
Anti-hipertensivo	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Hipoglicemiante oral	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Insulina	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Estatina	___	___	___	___/___/___	___/___/___
Fibratos	___	___	___	___/___/___	___/___/___

	Data	Colesterol Total	LDL	HDL	TGL	Glicemia
T1	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>1</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>2</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>3</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>4</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>5</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
I <sub>6</sub>	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___
T2	___/___/___	___,___	___,___	___,___	___,___	___,___

**RISCO ESTIMADO 10 ANOS (Escore de Framingham):**

**T1:** Valor: \_\_\_ \_\_\_ %      **T2:** Valor: \_\_\_ \_\_\_ %



**LES**

Data da primeira consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data de diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Idade ao diagnóstico: \_\_\_anos

Número de consultas (T1-T2): \_\_\_

SLICC: T1:\_\_\_ T2:\_\_\_

SLEDAI-2km: T1:\_\_\_/101 T2:\_\_\_/101 Média:\_\_\_/101

Outros: I<sub>1</sub>:\_\_\_/101 I<sub>2</sub>:\_\_\_/101 I<sub>3</sub>:\_\_\_/101 I<sub>4</sub>:\_\_\_/101 I<sub>5</sub>:\_\_\_/101I<sub>6</sub>:\_\_\_/101 I<sub>7</sub>:\_\_\_/101 I<sub>8</sub>:\_\_\_/101 I<sub>9</sub>:\_\_\_/101 I<sub>10</sub>:\_\_\_/101

Manifestações LES	Doença	T1	I	T2
Mucocutâneas	___	___	___	___
Fotossensibilidade	___	___	___	___
LED	___	___	___	___
Rash Malar	___	___	___	___
Úlcera	___	___	___	___
Lúpus subagudo	___	___	___	___
Artrite	___	___	___	___
Serosite	___	___	___	___
Pleurite	___	___	___	___
Pericardite	___	___	___	___
Hematológica	___	___	___	___
Anemia Hemolítica	___	___	___	___
Plaquetopenia	___	___	___	___
Linfopenia	___	___	___	___
Leucopenia	___	___	___	___
Neuropsiquiátrica	___	___	___	___
Psicose	___	___	___	___
Convulsão	___	___	___	___
Par craniano	___	___	___	___
Neuropatia periférica	___	___	___	___
Mielite transversa	___	___	___	___
Nefrite	___	___	___	___
Proteinúria >3,5g/24hs	___	___	___	___
DRC	___	___	___	___
Vasculite	___	___	___	___

**Anticorpos (em qualquer momento):**

FAN: \_\_\_ Anti-Sm: \_\_\_ Anti-DNA: \_\_\_

VDRL: \_\_\_ LA: \_\_\_ aCL: \_\_\_

**MEDICAÇÕES:**

Medicamentos LES	T1	I	T2	Data Início	Data Término
Corticóide VO	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Metilprednisolona EV	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Antimalárico	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Ciclofosfamida EV	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Ciclofosfamida VO	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Azatioprina	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Ciclosporina	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Metotrexato	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Micofenolato mofetil	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____
Imunossupressores	___	___	___	___/___/_____	___/___/_____

**Corticóide:**

Dose T1: \_\_\_ , \_\_\_ mg/dia

Dose atual (T2): \_\_\_ , \_\_\_ mg/dia

Dose T1-T2: \_\_\_ , \_\_\_ g

Dose máxima: \_\_\_ , \_\_\_ mg/dia

Dose acumulada total: \_\_\_ , \_\_\_ g

**Antimaláricos:**

Qual (1.DFC 2.HCQ): T1:\_\_\_

T2:\_\_\_

**SAAF:** T1:\_\_\_

T2:\_\_\_

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Manifestações SAAF	T1	T2	Observações	Data
Trombose Vascular	___	___		
Trombose Venosa	___	___	Local:	___/___/_____
Trombose Arterial	___	___	Local:	___/___/_____
Trombose pequenos vasos	___	___	Local:	___/___/_____
Morbidade Gestacional	___	___		
Morte Fetal ( $\geq 10$ sems)	___	___	IG:	___/___/_____
Prematuridade (<34 sems)	___	___	IG:	___/___/_____
Abortos (3ou+, <10 sems)	___	___	IG:	___/___/_____
Alteração Laboratorial (2x)	___	___	LA aCL	
LA – Técnicas	___	___	TITT: ___x TCK: ___x TvvRd: ___x Hexagonal: ___x	
aCL - Títulos	___	___	IgG:	IgM:

**ULTRASSONOGRRAFIA DE CARÓTIDAS (0.sem progressão 1.com progressão):****Placa aterosclerótica:** T1:\_\_\_ T2:\_\_\_

Escore de placa: T1:\_\_\_ T2:\_\_\_

**Classificação placa:** \_\_\_**EMI:**

Máxima D: T1:\_\_\_,\_\_\_mm T2:\_\_\_,\_\_\_mm

Máxima E: T1:\_\_\_,\_\_\_mm T2:\_\_\_,\_\_\_mm

Média D: T1:\_\_\_,\_\_\_mm T2:\_\_\_,\_\_\_mm

Média E: T1:\_\_\_,\_\_\_mm T2:\_\_\_,\_\_\_mm

**Classificação EMI:** \_\_\_**ITB:** \_\_,\_\_\_

Obstrução arterial:\_\_\_ Local:\_\_\_\_\_

## APÊNDICE D – Protocolo da ultrassonografia de carótidas

### ESTUDO ULTRASSONOGRÁFICO DE CARÓTIDAS PROTOCOLO

Nome: \_\_\_\_\_

Data nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ SAME: \_\_\_\_\_

Data US de carótidas: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Protocolo: \_\_\_\_\_

Placa aterosclerótica: 0. Não 1. Sim 8. Não realizado

#### CARÓTIDA DIREITA:

##### Comum:

Placa aterosclerótica: \_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_ %

##### Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_

Espessura médio-intimal: \_\_\_ mm

##### Bulbo:

Placa aterosclerótica: \_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_ %

##### Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_

##### Interna:

Placa aterosclerótica: \_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_ %

##### Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_

##### Externa:

Placa aterosclerótica: \_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_ %

##### Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_

**CARÓTIDA ESQUERDA:****Comum:**

Placa aterosclerótica: \_\_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_\_%

## Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_\_

Espessura médio-intimal: \_\_\_\_ mm

**Bulbo:**

Placa aterosclerótica: \_\_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_\_%

## Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_\_

**Interna:**

Placa aterosclerótica: \_\_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_\_%

## Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_\_

**Externa:**

Placa aterosclerótica: \_\_\_\_ Grau de estenose: \_\_\_\_%

## Características:

Ecogenicidade (0.ecogênica 1. ecoluscente): \_\_\_\_

Homogeneidade (0. homogênea 1. heterogênea): \_\_\_\_

Superfície (0.lisa 1.irregular): \_\_\_\_

Cálcio (0. ausente 1. presente): \_\_\_\_

**ÍNDICE TORNOZELO-BRAÇO**

PA braquial direita: \_\_\_\_ mmHg

PA braquial esquerda: \_\_\_\_ mmHg

PA dorsal do pé direito: \_\_\_\_ mmHg

PA dorsal do pé esquerdo: \_\_\_\_ mmHg

PA tibial post. direito: \_\_\_\_ mmHg

PA tibial post. esquerdo: \_\_\_\_ mmHg

**ITB:** \_\_, \_\_

APÊNDICE E – Artigo sobre alterações ateroscleróticas no lúpus eritematoso sistêmico, publicado

## PAPER

# Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting

RW Telles<sup>1,2\*</sup>, CCD Lanna<sup>1</sup>, GA Ferreira<sup>1</sup>, AJ Souza<sup>3</sup>, TP Navarro<sup>4</sup> and AL Ribeiro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas, Locomotor System Department of the School of Medicine at the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; <sup>2</sup>Member of the Pronuclear Project – Brazilian Society of Rheumatology, SP, Brazil; <sup>3</sup>Laboratory of Vascular Ultrasonography – Hermes Pardini Laboratory, MG, Brazil; <sup>4</sup>Vascular Surgery Service of the Hospital das Clínicas, the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; and <sup>5</sup>Cardiology Service of the Hospital das Clínicas, Internal Medicine Department of the School of Medicine at the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

To determine the frequency of carotid plaque and intima-media thickness (IMT) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and their association with risk factors in a Brazilian university setting. Carotid plaque and IMT were identified and measured by ultrasonography. Traditional risk factors and lupus-related factors were analysed. One hundred and seventy-two patients (women = 96%, age = 38 ± 11 years) were evaluated. The frequency of carotid plaque was 9.3%. The median (IR) IMT was 0.60 mm (0.54–0.71 mm). Age, family history (FH) of premature coronary disease, low-density cholesterol (LDL-c) >100 mg/dL, hypertriglyceridemia, diabetes, hypertension, smoking, postmenopause, number of risk factors, Framingham risk score, age at diagnosis, duration of lupus, mucocutaneous manifestations and duration of prednisone use were associated with plaque ( $P < 0.05$ ), univariate analysis. Nephritis, immunosuppressive therapy, intravenous methylprednisolone and a higher average daily dose of prednisone were associated with the absence of plaque. Independent predictors of plaque were smoking ( $P = 0.004$ ), LDL-c >100 mg/dL ( $P = 0.044$ ), Framingham score ( $P = 0.006$ ) and absence of immunosuppressive therapy ( $P = 0.032$ ). There was an independent correlation between IMT and age ( $P < 0.001$ ) and duration of prednisone use ( $P = 0.020$ ). Subclinical atherosclerosis was associated with traditional risk and SLE-related factors, especially the absence of immunosuppressive therapy. The present study suggests that the levels of LDL-c should be kept under 100 mg/dL in lupus. *Lupus* (2008) 17, 105–113.

**Key words:** atherosclerosis; atherosclerotic plaque; carotid ultrasonography; systemic lupus erythematosus; traditional risk factors for coronary artery disease

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an inflammatory disease of unknown etiology clinically characterized by periods of exacerbation and remission. However, the disease is chronically active in the majority of the patients.<sup>1</sup> A multicenter study with 9547 patients showed an increased mortality rate in SLE patients compared with the general population. According to the authors, although deaths related to lupus activity have decreased over time, deaths due to circulatory disease did not appear to have diminished.<sup>2</sup>

Atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), characterized by atherosclerotic plaque, has a multifactorial etiology. Many risk factors, so called traditional, are associated with the occurrence of plaque and the development of clinical CVD.<sup>3</sup> However, these factors are not able to explain all the events that occur in each individual.<sup>4,5</sup> Interest in the role of inflammation in the formation of atherosclerotic plaque and in the occurrence of cardiovascular events has increased. Cellular interactions in atherogenesis are fundamentally similar to those of other inflammatory and fibroproliferative diseases such as hepatic cirrhosis, rheumatoid arthritis, glomerulosclerosis and pulmonary fibrosis.<sup>6</sup>

Cardiovascular disease is one of the main causes of SLE morbidity and mortality, especially because of its precocity, occurring in women during their child-bearing years.<sup>7–11</sup> The small absolute number of events, despite strikingly high rates of myocardial

\*Correspondence: Rosa Weiss Telles, Rua Muzambinho, 104/201, Belo Horizonte, CEP: 30310-280, MG, Brazil. E-mail: rwtelles@ig.com.br; rwtelles@uol.com.br

Received 15 June 2007; accepted 1 October 2007

infarction, makes the identification of risk factors in lupus patients difficult.<sup>12</sup> Therefore, subclinical atherosclerosis has been studied with different methods, including carotid B-mode ultrasound, to identify individuals at high risk of clinical coronary heart disease.

Carotid B-mode ultrasound is a reproducible method of identification of atherosclerosis in the arterial wall.<sup>13,14</sup> It identifies atherosclerotic plaque and has the ability to measure the artery intima-media thickness (IMT). The frequency of atherosclerotic plaque in lupus patients identified by this method varies between 9 and 50%.<sup>15–23</sup> The presence of atherosclerotic alterations in the carotids of lupus patients has been associated not only with traditional risk factors for coronary artery disease, but also with SLE-associated factors. Among the factors related to SLE and its treatment, the association between atherosclerotic plaque and either immunosuppressive therapy or corticosteroid use is controversial.<sup>15,17,21–24</sup>

The objective of this study was to determine the frequency of carotid plaque and to measure IMT in SLE patients treated at the Rheumatology Service of a Brazilian university hospital. The association between atherosclerotic plaque and IMT with traditional risk factors and SLE clinical, laboratorial and treatment characteristics was also analysed.

## Patients and methods

This observational cross-sectional study was approved by the Research Ethics Board of the Federal University of Minas Gerais in May 2005.

From May 2005 to February 2006, 190 patients 18 years-old or older were invited to participate in the study. They were part of the subgroup of 310 patients who met the American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria<sup>25</sup> out of 357 individuals in the SLE database of the Rheumatology outpatient clinic – Hospital das Clínicas, the Federal University of Minas Gerais. Eighteen patients were excluded. Therefore, 172 patients were included in this study. A sample of 179 patients was calculated regarding our 310 patients with SLE criteria and an estimated plaque frequency of 20%, with the worst result of 15% and a confidence interval (CI) of 99%.

The comparison between the group who participated in the study ( $n = 172$ ) and those who did not ( $n = 138$ ) showed no significant difference of age, race, education level and age at diagnosis of SLE. Laboratorial and clinical characteristics were also similar between the groups, except that the male gender ( $P = 0,043$ ) and absence of anti-nuclear antibody (ANA) ( $P = 0,020$ ) were more frequent in the patients who did not participate in the study.

### Protocol and definitions

The definitions of traditional risk factors for coronary disease and CVD used in the study are found in Table 1.<sup>26–29</sup> The traditional risk factors were assessed at the time of the carotid ultrasound.

Data were collected from interviews with patients and from the charts. Cumulative clinical, laboratory and treatment characteristics of SLE were recorded. Data on clinical and treatment of SLE were also

**Table 1** Definition of coronary artery disease risk factors and atherosclerotic cardiovascular events

Risk factor	Definitions
Previous coronary event	Account of AMI history, angioplasty or CABG
Cerebrovascular events	History of cerebrovascular event with focal deficit and duration longer than 24 h or physical sequels
Peripheral artery disease	Complaint of intermittent claudication or distal pulse deficit in lower limbs, associated with ankle-brachial Doppler index <0.9 or arterial occlusion or amputation of extremities, bypass surgery and arteriography showing artery obstruction
Positive FH for CAD	History of AMI, angioplasty, CABG or sudden cardiac death in first-degree relatives (age <55 years in men and <65 years in women)
Hypertension	SBP $\geq 140$ mmHg or DBP $\geq 90$ mmHg on at least two occasions or anti-hypertensive use
Smoking	Use of any quantity of tobacco in the last month
Obesity	Body mass index above 30 kg/m <sup>2</sup>
Abdominal obesity	Abdominal circumference at the iliac crest >88 cm in women and >102 cm in men
Diabetes mellitus	Fasting glycemia $\geq 126$ mg/dL in at least two occasions or use of oral hypoglycemic agents or insulin
Dyslipidemia	Total Cholesterol $\geq 200$ mg/dL or HDL-c <40 mg/dL or LDL-c $\geq 130$ mg/dL or use of oral hypolipemic drugs
Hypertriglyceridemia	TGL $\geq 150$ mg/dL
Postmenopause	Last spontaneous period over one year or use of HRT or menstrual irregularity or amenorrhea for less than one year and FSH >20 mUI/mL

FH = Family history; CAD = coronary artery disease; AMI = acute myocardial infarction; CABG = coronary artery bypass grafting; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HDL-c = high density cholesterol; LDL-c = low-density cholesterol; TGL = triglycerides; HRT = hormonal reposition therapy; FSH = follicle-stimulating hormone.



collected at the time of the study. The antibodies related to the SLE classification criteria, ANA (rodent liver till 1993, after that Hep2 – immunofluorescence), anti-Sm (hemagglutination), anti-dsDNA (*Crithidia luciliae* immunofluorescence) and lupus anticoagulant (measured by coagulation assays according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis)<sup>30</sup> and anti-cardiolipin (ELISA), were retrospectively evaluated. Prednisone-related data were collected in five different forms: current dose (mg/day), maximum SLE follow-up dose (mg/day), duration of prednisone use (months), cumulative dose of prednisone during disease follow-up at the Rheumatology Service (g) and the average daily dose of prednisone over follow-up (mg/day). Systemic lupus erythematosus cumulative damage was measured using the SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) damage index modified to exclude conditions possibly associated with atherosclerosis (angina and coronary bypass, myocardial infarction, stroke and claudication).<sup>31</sup> Antiphospholipid syndrome (APS) was diagnosed according to published criteria.<sup>30</sup>

### Carotid ultrasound

Carotid ultrasound was performed by two experienced sonographers blind to the presence of cardiovascular events, traditional risk factors and SLE characteristics. The carotid arteries were evaluated with high-resolution B-mode ultrasound equipment (Acuson Aspen, CA, USA) using linear array transducer (7.5 MHz) with specific arterial software.

Atherosclerotic plaque, defined as a focal protrusion into the vessel lumen with at least 50% greater thickness than that found in surrounding area,<sup>15</sup> was investigated in the common, internal, external, right and left carotid arteries in multiple projections. Intima-media thickness was measured three times on each side of the posterior wall of the right and left distal common carotid arteries immediately below the bulb. The average of the right and left arteries was calculated and the highest one was considered in statistical analysis.

Intra- and inter-variability was analysed by calculating the variability coefficient (VC), the repeatability coefficient (RC) and the mean difference between two measurements  $\pm$  standard deviation of this mean difference (SD).<sup>32,33</sup> The first sonographer presented VC = 10.57%, RC = 0.167 mm and mean  $\pm$  SD difference =  $0.017 \pm 0.035$  mm. The second sonographer presented VC = 9.32%, RC = 0.155 mm and mean  $\pm$  SD difference =  $0.017 \pm 0.078$  mm. The inter-observer variability showed VC = 8.08%, RC = 0.148 mm and mean  $\pm$  SD difference =  $0.011 \pm 0.074$  mm. The

values above are within the literature range for studies performed with the same technique.<sup>13,34,35</sup>

### Statistical analysis

The categorical variables were described as percentages and the continuous ones as either means and SD or median and interquartile range (IR). The univariate analysis comprised 172 patients. The association between atherosclerotic plaque and categorical variables was evaluated with either Pearson's  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test. The associations between plaque and continuous variables and IMT and categorical variables were evaluated by either *t*-Student or Mann–Whitney tests. The correlation between IMT and continuous variables was evaluated by Spearman's correlation.

Multivariate analysis was performed by multiple linear regression and logistic regression. The inverse of IMT, which presented normal distribution, was used in the multiple linear regression. The variables that presented  $P < 0.10$  in the univariate analysis and those that presented plausible biological association or previous data in the literature were included in the multivariate analysis model. If the correlation coefficient between variables was 0.6 or larger, the variable judged clinically important was entered into the multivariate model. The multivariate analysis included 163 patients, with the exclusion of seven men and two women who did not inform FHs of coronary events. The logistic regression and the multiple linear regression including data on prednisone use and methylprednisolone use were done with 151 patients who had all data available.

The statistical analysis was performed using the statistical SPSS/Windows v12.0 package (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Two-sided  $P$ -values of  $<0.05$  were considered to indicate statistical significance.

## Results

The mean age of the 172 patients studied was 38.5 years (SD = 11.2 years). The majority were female (95.9%) and nonwhite (64.5%). The median (IR) disease and follow-up durations were 99.0 months (54.5–154.0 months) and 84.0 months (53.5–133.5 months), respectively. The mean age (SD) at SLE diagnosis was 29.1 years (10.0 years), median (IR) of 27.0 years (22–35 years).

The revised damage index mean was 1.68 (SD = 1.56), with median (IR) of one (0–2.5), range from zero to seven. No patient in the study had renal disease in dialysis. The clinical and treatment characteristics are shown in Table 2.

**Table 2** Clinical and treatment characteristics of 172 SLE patients included in the study

Clinical characteristics	SLE patients N (%)
Mucocutaneous manifestations <sup>a</sup>	139 (80.8)
Serositis	54 (31.4)
Arthritis	111 (64.5)
Neuropsychiatric disorders <sup>b</sup>	26 (15.1)
Hematologic abnormalities	151 (87.8)
Leukopenia/ lymphopenia	148 (98.0)
Thrombocytopenia	25 (16.6)
Hemolytic anemia	27 (17.9)
Cutaneous vasculitis	58 (33.7)
Nephritis <sup>c</sup>	105 (61.0)
Proteinuria $\geq 3.5$ g/24h	41 (39.0)
Positive ANA	172 (100)
Antibody to Sm <sup>d</sup>	46 (27.2)
Antibody to dsDNA <sup>e</sup>	80 (46.8)
False positive VDRL <sup>e</sup>	13 (7.6)
Positive LA	39 (23.1)
Positive aCL <sup>d</sup>	23 (13.4)
Oral Corticosteroid (follow-up)	170 (98.8)
Oral Corticosteroid (current)	136 (79.1)
Antimalarial therapy (follow-up)	154 (89.5)
Antimalarial therapy (current)	88 (51.2)
Immunosuppressant (follow-up)	120 (69.8)
Immunosuppressant (current)	78 (45.3)
Cyclophosphamide (follow-up)	89 (51.7)
Cyclophosphamide (current)	23 (13.4)
Azathioprine (follow-up)	81 (47.1)
Azathioprine (current)	26 (20.9)
APS	9 (5.2)

According to the ACR revised criteria for SLE, except when indicated. Cumulative clinical and laboratory frequencies observed during follow-up.

<sup>a</sup>Mucocutaneous manifestations = malar rash, photosensitivity, discoid lupus, subacute cutaneous lupus and oral ulcers.

<sup>b</sup>Neuropsychiatric disorders = psychosis, seizures, cranial neuropathy and transverse myelitis.

<sup>c</sup>Nephritis = proteinuria  $>0.5$  g/24h or 3+ routine urine test, cylindruria or compatible renal biopsy.

<sup>d</sup>Not done in three patients.

<sup>e</sup>Not done in one patient.

The median (IR) duration of prednisone use was 86.0 months (48.5–140.5 months). The median (IR) maximum prednisone dose was 60.0 mg/day (40.0–60.0 mg/day) and the current dose was 5.0 mg/day (2.5–10.0 mg/day). The prednisone cumulative dosage was obtained from 160 individuals, 93% of the 172 patients studied and the median (IR) was 28.9 g (16.1–46.3 g). The mean average daily dose of prednisone over the follow-up was 15.2 mg/day [SD = 13.2 mg/day, median (IR) = 12.9 mg/day (8.7–18.4 mg/day)].

The frequency of carotid atherosclerotic plaque was 9.3% (16 patients). Nine patients had one plaque, six had two and one had four plaques. Plaques did not cause hemodynamic repercussions. The median (IR) IMT was 0.60 mm (0.54–0.71 mm), with minimum and maximum IMT of 0.40 and 1.43 mm, respectively. The median (IR) IMT of patients with plaque was higher when compared to values of those without

plaque [0.89 mm (0.76–0.99 mm) versus 0.63 mm (0.53–0.68 mm);  $P < 0.001$ ].

Cardiovascular events were identified in eight female patients (4.7%) with 11 different diagnoses. Three patients had previous histories of coronary events (1.7%), three had ischemic cerebrovascular accidents (1.7%) and five had lower limb peripheral artery disease (2.9%). The atherosclerotic plaque frequency in patients with events was significantly higher than in those without them (50% versus 7.3%, odds ratio = 12.67, CI for 95% = 2.81–57.07;  $P = 0.003$ ), similarly to the median (IR) IMT [0.78 mm (0.71–1.10 mm) versus 0.60 mm (0.54–0.70 mm);  $P = 0.004$ ]. The comparison between the presence of atherosclerotic plaque and coronary events, cerebrovascular accidents and peripheral artery disease was impaired by their low frequency.

#### *Association between carotid atherosclerotic plaque and coronary artery disease risk factors and SLE characteristics*

Compared with patients without atherosclerotic plaque, those with plaque were older ( $P = 0.006$ ) and had a significantly higher frequency of a positive FH of coronary events ( $P = 0.013$ ), low-density cholesterol (LDL-c)  $>100$  mg/dL ( $P = 0.015$ ), hypertriglyceridemia ( $P = 0.021$ ), diabetes mellitus (DM) ( $P = 0.008$ ), hypertension ( $P = 0.001$ ), smoking ( $P = 0.010$ ) and ovarian failure ( $P < 0.001$ ). The presence of plaque was associated with the high number of traditional risk factors per patient ( $P < 0.001$ ) and high Framingham risk scores ( $P < 0.001$ ) (Table 3).

Regarding the characteristics associated with SLE, the univariate analysis identified the association between the presence of plaque and age at diagnosis ( $P < 0.001$ ), disease duration ( $P = 0.003$ ), presence of mucocutaneous manifestations ( $P = 0.044$ ) and absence of nephritis ( $P = 0.003$ ). Among the individuals with nephritis (105 patients), nephrotic proteinuria was not associated with either the presence or the absence of plaque ( $P = 0.154$ ). No other SLE manifestations, including secondary APS, correlated with either the presence or absence of plaque (Table 3).

The use of immunosuppressive drugs at data collection as well as during follow-up was associated with the absence of plaque ( $P = 0.001$  and  $P = 0.001$ , respectively). Only the previous use of cyclophosphamide and the current use of azathioprine was associated with the absence of plaque for the individual analysis of immunosuppressants.

There was no association between the presence of atherosclerotic plaque and current prednisone dose ( $P = 0.177$ ), the maximum prednisone dose used during SLE follow-up ( $P = 0.111$ ) nor the cumulative

**Table 3** Association between carotid plaque and traditional coronary artery disease risk factors in 172 SLE patients

Traditional risk factors	With plaque (n = 16)	Without plaque (n = 156)	OR (CL 95%)	P <sup>a</sup>
Female	16 (100)	149 (95.5)	–	1.000
Age (years) <sup>b</sup>	53.2 (7.9)	37 (10.3)	–	0.006
FH	6 (37.5)	6 (11.7)	4.53 (1.47–13.97)	0.013
Dyslipidemia	7 (43.8)	63 (40.4)	1.15 (0.41–3.24)	0.795
LDL-c >100 mg/dL	12 (75.0)	62 (39.7)	4.55 (1.40–14.75)	0.008
Total cholesterol $\geq$ 200 mg/dL	4 (25.0)	30 (19.2)	1.40 (0.42–4.27)	0.525
LDL-c $\geq$ 130 mg/dL	4 (25.0)	27 (17.3)	1.59 (0.48–5.32)	0.494
HDL-c <40 mg/dL	3 (18.8)	44 (28.2)	0.59 (0.16–2.16)	0.562
TGL $\geq$ 150 mg/dL	9 (56.3)	42 (26.9)	3.49 (1.22–9.96)	0.021
DM	4 (25.0)	6 (3.8)	8.33 (2.07–33.63)	0.008
Hypertension	14 (87.5)	70 (44.9)	8.60 (1.89–39.12)	0.001
Obesity	3 (18.8)	33 (21.2)	0.86 (0.23–3.2)	1.000
Abdominal obesity	9 (56.3)	66 (42.3)	1.75 (0.62–4.95)	0.303
Smoking	6 (37.5)	17 (10.9)	4.91 (1.58–15.19)	0.010
Postmenopause	14 (87.5)	53 (35.6)	12.68 (2.78–57.92)	<0.001
RF No. <sup>c</sup>	3 (2–4)	1 (0–2)	–	<0.001
Metabolic Syndrome	5 (41.7)	41 (27.3)	1.90 (0.57–6.32)	0.324
FRS <sup>c</sup>	8.5 (5–13)	1 (1–3)	–	<0.001

<sup>a</sup>Fisher's exact test, Pearson's  $\chi^2$ , Mann-Whitney, *t*-student as appropriated.

Data expressed in number (proportion) except, <sup>b</sup>mean (SD), <sup>c</sup>median (interquartile range).

FH=family history of coronary disease; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol; TGL=triglycerides; DM=diabetes mellitus; RF no.= number of traditional coronary arterial disease risk factors: age and gender, FH, hypertension, smoking status, DM, dyslipidemia, and hypertriglyceridemia; FRS = Framingham risk score.

prednisone dosage ( $P = 0.176$ ). The longest duration of prednisone use and the lowest average daily dose of prednisone were associated with the presence of plaque ( $P = 0.032$  and  $P = 0.002$ , respectively). The history of intravenous methylprednisolone pulse was associated with absence of plaque ( $P = 0.044$ ) (Table 4).

The logistic regression for 163 patients included the following variables: age, age at diagnosis, disease duration, FH, abdominal circumference, menopause status, hypertension, smoking status, DM, LDL-c >100 mg/dL, hypertriglyceridemia, Framingham risk score, nephritis and immunosuppressive therapy during the study. The independent predictors of the presence of plaque were current smoking ( $P = 0.004$ ), LDL-c >100 mg/dL ( $P = 0.044$ ) and Framingham risk score ( $P = 0.006$ ). The current use of immunosuppressant was independently associated with the absence of plaque ( $P = 0.032$ ) (Table 5).

Duration of prednisone use, the average daily dose of prednisone and intravenous methylprednisolone pulse use did not have either a negative or positive association with the presence of atherosclerotic plaques.

#### Association between IMT and coronary artery disease risk factors and SLE characteristics

On univariate analysis, the IMT value was significantly higher in patients who had positive FH ( $P = 0.009$ ),

hypertension ( $P < 0.001$ ), hypertriglyceridemia ( $P = 0.047$ ), DM ( $P = 0.033$ ), obesity ( $P = 0.026$ ) and abdominal obesity ( $P = 0.009$ ) and postmenopause ( $P < 0.001$ ). There was a correlation between IMT and age ( $r_s = 0.635$ ,  $P < 0.001$ ), number of traditional risk factors per person ( $r_s = 0.361$ ,  $P < 0.001$ ) and Framingham risk score ( $r_s = 0.524$ ,  $P < 0.001$ ).

Among the SLE clinical characteristics, there was a correlation between IMT and age at diagnosis ( $r_s = 0.48$ ,  $P < 0.001$ ), disease duration ( $r_s = 0.34$ ,  $P < 0.001$ ) and revised damage index (SLICC) ( $r_s = 0.273$ ,  $P < 0.001$ ). The use of immunosuppressive drugs at data collection [IMT = 0.60 mm (0.52–0.65 mm) versus IMT = 0.63 mm (0.57–0.77 mm)] and during SLE follow-up [IMT = 0.60 mm (0.53–0.70 mm) versus IMT = 0.63 mm (0.59–0.81 mm)] were associated with lower IMT value ( $P = 0.001$  and  $P = 0.010$ , respectively). The current use of prednisone was associated with higher IMT [IMT = 0.63 mm (0.53–0.70 mm) versus IMT = 0.60 mm (0.60–0.79 mm),  $P = 0.033$ ]. IMT correlated positively with the duration of prednisone use ( $r_s = 0.305$ ,  $P < 0.001$ ) and negatively with the average daily dose of prednisone ( $r_s = -0.288$ ,  $P < 0.001$ ).

The multiple linear regression showed association between IMT and age when only traditional risk factors were included in the model ( $P < 0.001$ ). When only SLE clinical characteristics were included, duration of

**Table 4** Association between carotid plaque and SLE-related factors in 172 patients

Variable	With plaque n = 16	Without plaque n = 156	OR (CI)	P <sup>a</sup>
Age at diagnosis (years) <sup>b</sup>	39 (14.5)	26 (12.8)	–	< 0.001
Disease duration (months) <sup>c</sup>	133.5 (116.0–202.0)	90.5 (51.5–144.0)	–	0.003
Follow-up (months) <sup>c</sup>	112.5 (79.5–152.0)	80.0 (52.0–128.0)	–	0.066
Revised damage index (SLICC)	2.0 (1.0–3.5)	1.0 (0–2.0)	–	0.104
Mucocutaneous manifestations	16 (100.0)	123 (78.8)	–	0.044
Serositis	2 (12.5)	52 (33.3)	0.29 (0.06–1.30)	0.098
Arthritis	10 (62.5)	101 (64.7)	0.91 (0.31–2.63)	1.000
Neurological disorders	1 (6.3)	25 (16.0)	0.35 (0.04–2.77)	0.472
Vasculitis	5 (31.3)	53 (34.0)	0.88 (0.29–2.68)	1.000
Hematologic abnormalities	13 (81.3)	138 (88.5)	0.57 (0.15–2.18)	0.419
Nephritis	4 (25.0)	101 (64.7)	0.18 (0.06–0.59)	0.003
Nephrotic proteinuria	0	41 (40.6)	–	0.014
Nephrotic proteinuria (105)	0	41 (40.6)	–	0.154
Antibody to Sm	1 (6.7)	45 (29.2)	0.17 (0.02–1.36)	0.072
Antibody to dsDNA	4 (26.7)	76 (48.7)	0.38 (0.12–1.25)	0.114
False positive VDRL	1 (6.3)	12 (7.7)	0.79 (0.10–6.54)	1.000
Positive LA	3 (18.8)	20 (12.8)	1.57 (0.41–6.00)	0.453
Positive aCL	4 (25.0)	35 (22.9)	1.12 (0.34–3.70)	0.765
APS	2 (12.5)	7 (4.5)	3.04 (0.58–16.06)	0.199
Antimalarial therapy (current)	11 (68.8)	77 (49.4)	2.26 (0.75–6.8)	0.190
Oral corticosteroid (current)	12 (75.0)	124 (79.5)	0.77 (0.23–2.56)	0.747
Immunosuppressant	5 (31.3)	115 (73.7)	0.16 (0.05–0.5)	0.001
Immunosuppressant (current)	1 (6.3)	77 (49.4)	0.07 (0.01–0.53)	0.001
Cyclophosphamide	1 (6.3)	88 (56.4)	0.05 (0.01–0.4)	< 0.001
Cyclophosphamide (current)	1 (6.3)	22 (14.1)	0.41 (0.05–3.23)	0.699
Azathioprine	4 (25.0)	77 (49.4)	0.34 (0.11–1.11)	0.071
Azathioprine (current)	0	36 (23.1)	–	0.026
Duration of prednisone use (months) <sup>b</sup>	111.0 (88.0–174.5)	81.0 (47.5–136.5)	–	0.032
Prednisone dose (current) (mg) <sup>c</sup>	5 (5–10)	10 (5–15)	–	0.177
Maximum prednisone dose (mg) <sup>c</sup>	40 (30–60)	60 (40–60)	–	0.111
Methylprednisolone	0	33 (21.4%)	–	0.044
Prednisone cumulative dosage (g) <sup>c</sup>	23.4 (14.0–32.8)	29.5 (16.5–46.8)	–	0.176
Average daily dose (mg/day) <sup>c</sup>	266.3 (171.4–324.8)	412.9 (284.0–566.5)	–	0.002

SLE-factors during follow-up (cumulative prevalence), except when indicated.

<sup>a</sup>Fisher's exact test, Pearson's  $\chi^2$ , Mann-Whitney and *t*-student as appropriated.

Data expressed in number (proportion) except, <sup>b</sup>mean (SD) and <sup>c</sup>median (interquartile range).

**Table 5** Association between carotid plaque and traditional risk factors and SLE-related risk factors in 163 patients—logistic regression analysis

Independent variable	OR	CI (95%)	P
FH	5.75	0.941–35.119	0.058
Abdominal circumference	1.06	0.988–1.142	0.102
Postmenopause	6.45	0.788–52.812	0.082
Smoking (current)	14.36	2.336–88.235	0.004
LDL-c >100 mg/dL	6.05	1.046–34.995	0.044
Framingham risk score	1.28	1.072–1.526	0.006
Immunosuppressant (current)	0.052	0.003–0.778	0.032

Adjusted for age, hypertension, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, nephritis, age at diagnosis and disease duration.

prednisone use ( $P < 0.001$ ) and age at diagnosis ( $P < 0.001$ ) remained in the final model. A new model including age, age at diagnosis and duration of prednisone use showed independent association only between age and IMT ( $P < 0.001$ ) and duration of

prednisone use and IMT ( $P = 0.020$ ). Every model had a coefficient of determination ( $r^2$ ) of 0.4.

## Discussion

The atherosclerotic plaque frequency found in the present study is 9.3% in a representative sample of the population treated at the Rheumatology Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. Our data are in accordance with other studies, in which the frequency of plaque ranges from 9 to 50%.<sup>15–23</sup> Probably, this large variation is due to study design, patient selection methods and patient's characteristics. For example, the mean age in the literature varies from 33.7<sup>20</sup> to 52.2 years.<sup>18</sup> Another important factor is the diversity in the definition of atherosclerotic plaque, with variations from IMT higher than 1.0 mm,<sup>18</sup> 1.2 mm,<sup>24</sup> 1.3 mm<sup>21</sup> up to an area of protrusion in the vessel wall toward the lumen, the one used in this study and others.<sup>15–17,22</sup>



Atherosclerosis is characterized by the systemic involvement of vascular beds and the presence of carotid atherosclerotic alterations is significantly associated with risk factors for coronary artery disease,<sup>36</sup> angiography-diagnosed coronary artery disease<sup>37</sup> and the occurrence of stroke and acute myocardial infarction.<sup>38</sup> The present study emphasizes the importance of traditional risk factors such as smoking, Framingham risk score and LDL-c >100 mg/dL, in lupus patients. These factors were independently associated with the presence of atherosclerotic plaque.

To the best of our knowledge, this is the first study to identify the level of LDL-c >100 mg/dL as an independent factor associated with the presence of plaque in lupus patients. Wajed *et al.*<sup>39</sup> previously suggested that the overall aim of the management of dyslipidemia in SLE patients is to achieve a reduction in LDL-c to <100 mg/dL. However, this suggestion was based on the target levels used in DM type-2 patients, since SLE and DM can be viewed as a coronary heart disease equivalent condition. The present study shows that LDL-c levels higher than 100 mg/dL are associated with atherosclerosis in SLE patients, which strengthens the suggestion of rigorous control of LDL-c levels in this group of individuals.

The association between corticosteroid use in lupus patients and atherosclerosis is controversial. Corticosteroids would be associated with the appearance of traditional risk factors in a dose-dependent manner. Moreover, the higher the corticosteroid dose is, the more severe and the more active SLE is. Therefore, it is difficult to interpret which of these aspects would be more important. Roman *et al.*<sup>17</sup> found former or current treatment with prednisone tended to be less frequent in patients with plaque ( $P = 0,09$ ); the average dose of prednisone over five years of follow-up was also lower in these patients ( $P = 0,002$ ) on univariate analysis. However, none of these factors were significant on logistic-regression analysis. The lower average dose of prednisone over follow-up is associated with plaque in the present study; although this variable is not selected in the final multivariate model either. Two studies that have evaluated the cumulative prednisone dosage during the entire disease duration have reported independent association between the higher cumulative dose and subclinical atherosclerosis.<sup>15,21</sup> Manzi *et al.*<sup>15</sup> have reported that women with a longer duration of prednisone use and a higher cumulative dose of prednisone are more likely to have plaque in an age-controlled model. These authors have also observed that those women have had a higher systolic blood pressure, another independent atherosclerotic risk factor. In a univariate analysis, Doria *et al.*<sup>21</sup> have shown that carotid plaque, defined as IMT >1.3 mm, is associated

with baseline renal disease, baseline active disease (defined as ECLAM score >2), history of azathioprine use and cumulative prednisone dosage. These factors would be linked to each other and all indicate a severe SLE. Cumulative intake of prednisone was the strongest factor and therefore entered the best multivariate models. However, other studies have not found an association between the cumulative dose of prednisone and subclinical atherosclerosis, which is in accordance with the present study.<sup>23,24</sup>

The negative association between use of immunosuppressive agents and the presence of atherosclerotic plaque has already been described by Roman *et al.*<sup>17</sup> Although their model has not considered age, the authors have suggested two patterns of SLE: the first one characterized by smoldering disease, requiring less aggressive immunosuppressive therapy and atherosclerosis and the second one, more severe, requiring more aggressive immunosuppressive therapy and with a lower likelihood of plaque. Ferreira *et al.*<sup>40</sup> studying 88 women (mean age =  $32 \pm 8$  years old) have found that the use of immunosuppressants are independently associated with a better endothelial function, demonstrated by flow-mediated vasodilatation of the brachial artery, in age, traditional risk factors and others SLE-related factors adjusted model. The endothelial dysfunction seems to be the first step on atherogenesis. These data associated with the present one suggest that the use of immunosuppressive therapy could be a protection factor against atherosclerosis in lupus patients, a hypothesis that should be confirmed by others.

The relationship between corticosteroid and immunosuppressive drug use and atherosclerotic plaque emphasizes the importance of still obscure interactions between risk factors, inflammation, treatment and cardiovascular events in SLE patients. In the general population, and particularly in women, inflammation markers, especially high-sensitivity C-reactive protein, has been associated with the risk of cardiovascular events.<sup>4</sup> Ridker *et al.*<sup>5</sup> have shown that high-sensitive C-reactive protein level is a stronger predictor of cardiovascular events than the LDL-c level and that it adds prognostic information to that conveyed by the Framingham risk score. However, no inflammation marker has been found consistently associated with the presence of subclinical atherosclerosis in lupus patients. Inflammation markers studied so far such as serum complement (C3 and C4) levels, serum albumin, fibrinogen and C-reactive protein have not consistently demonstrated prognostic value or association with atherosclerosis.<sup>15,19,21</sup> Roman *et al.*<sup>17</sup> have investigated the association between high-sensitive C-reactive protein, serum interleukin-6 and tumor necrosis factor receptor, among other inflammation markers, with the presence of plaque in a case-control study. They have

reported that although average values of inflammatory mediators are increased in the patient as a whole, there are no significant differences in the levels between patients with and without plaque. Recently, McMahon *et al.*<sup>41</sup> described the association between pro-inflammatory HDL-c and the presence of atherosclerotic plaque in a controlled study of SLE individuals. Interestingly, Maksimowicz-McKinnon *et al.*<sup>42</sup> have found a strong association between atherosclerotic plaque and high C3 level ( $>120$  mg/dL), an indication of the association of low SLE activity with atherosclerosis. Such associations raise the hypothesis that chronicity, rather than severity of systemic inflammation would be more important in atherogenesis. In counterpart to the subclinical disease, Svenungsson *et al.*<sup>18</sup> found positive association between cardiovascular events and C-reactive protein in a cross-sectional study. Recently, the same group has found an association between cardiovascular events and soluble tumor necrosis factor receptor and fibrinogen in a prospective study. Nevertheless, there is no association between atherosclerotic plaque and inflammatory markers.<sup>43</sup>

Although IMT predicts coronary and cerebrovascular events and is associated with traditional risk factors for coronary artery disease in the general population,<sup>37,38,44-46</sup> in the present study it has not been associated with any traditional risk factor other than age. The increased IMT is a physiological effect of aging that corresponds to diffuse intimal thickening and is distinct from pathological plaque formation.<sup>47</sup> According to Bond (personal communication to Salonen),<sup>48</sup> intimal thickening of some sort (diffuse intimal thickening, fatty streaks, subendothelial muscular cushions and so on) precedes the atherosclerotic lesions. However, it is impossible to identify with certainty which thickening will or will not evolve into plaque. Although the value of carotid IMT as a proxy of atherosclerosis in epidemiological studies and the relation of high carotid IMT to future cardiovascular events are without debate, Sol *et al.*<sup>49</sup> have considered that IMT would not add substantially when used as a screening tool to discriminate subjects with high and low risk of coronary heart disease and cerebrovascular events.

Another interesting independent association found with IMT is the duration of prednisone use. This could be a surrogate of duration of SLE and the deleterious effect of prednisone on atherogenesis.

The current study has important limitations. It is a cross-sectional evaluation in which a causality relation cannot be established. Some of the variables used have been collected retrospectively from medical charts. A positive aspect is that the majority of the patients have been treated at the same Rheumatologic Unit since the onset of the disease, which allows reliable access to the

collected information. Another limitation is the low prevalence of plaque found. This fact could influence the results of the statistical analysis. Moreover, the absence of a control group has prevented a more detailed evaluation regarding the low plaque frequency found. Thus, because of the experiment design used, it is not possible to know if the low plaque frequency is a characteristic of the general population of the study region or of the SLE population studied.

In conclusion, the presence of subclinical atherosclerosis has been associated with traditional risk factors as well as SLE-related factors, especially the absence of immunosuppressive therapy. The results suggest that the adequate control of dyslipidemia in SLE patients with the objective of LDL-c reduction below 100 mg/dL should be a priority in clinical practice. The real impact of such a measure on SLE morbidity and mortality remains uncertain and the subject of interest in further research.

## References

- 1 Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 2682-2688.
- 2 Bernatsky R, Boivin J-F, Joseph L *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2250-2257.
- 3 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837-1847.
- 4 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**: 836-843.
- 5 Ridker PM, Rifai N, Rose L, Burning JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1557-1565.
- 6 Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115-126.
- 7 Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2004; **43**: 924-929.
- 8 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2331-2337.
- 9 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 the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; **145**: 408-415.
- 10 Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; **93**: 513-519.
- 11 Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; **9**: 672-675.
- 12 Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. *Lupus* 2000; **9**: 176-182.
- 13 Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK-Jr, Thompson T, Kelsey SF. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992; **23**: 215-220.
- 14 Riley WA, Barnes RW, Applegate WB *et al.* Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis - the asymptomatic carotid artery plaque study. *Stroke* 1992; **23**: 1962-1968.

- 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**: 51–60.
- 16 Roman MJ, Salmon JE, Sobel R *et al.* Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 663–666.
- 17 Roman MJ, Shanker B-A, Davis A *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2399–2406.
- 18 Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; **104**: 1887–1893.
- 19 Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Russel T, Lewis K, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; **37**: 1075–1082.
- 20 Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG, Ionnidis JPA, Tektonidou MG, Mastrokaki I, Moutsopoulos HM. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003; **42**: 645–651.
- 21 Doria A, Shoenfeld Y, Wu R *et al.* Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 1071–1077.
- 22 Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG *et al.* Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 151–159.
- 23 Souza AWS, Hatta FS, Miranda F-Jr, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *São Paulo Med J* 2005; **123**: 137–142.
- 24 Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D *et al.* Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2005; **44**: 756–761.
- 25 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1725.
- 26 Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and the other Societies on coronary prevention. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Heart Network. *Eur Heart J* 1998; **19**: 1434–1503.
- 27 Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; **285**: 2486–2497.
- 28 Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; **27**: S5–10.
- 29 Prevenção clínica de doenças cardiovascular, cerebrovascular e renal. Manual prático para profissionais do Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada/Coordenação Geral de Alta Complexidade, coordenação de Hipertensão e Diabetes. Brasil; 2006; 1–39.
- 30 Wilson WA, Gharavi AE, Koike T *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome-Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 1309–1311.
- 31 Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C *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 Rheum* 1996; **39**: 363–369.
- 32 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**: 307–310.
- 33 Bland JM, Altman DG. Measurement error. *Br Med J* 1996; **312**: 1654.
- 34 Kanters SDJM, Algra A, van Leeuwen MS, Banga J-D. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements - A Review. *Stroke* 1997; **28**: 665–671.
- 35 Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intima-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol* 1997; **70**: 85–89.
- 36 Heiss G, Sharrett AR, Barnes R *et al.* Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; **134**: 250–256.
- 37 Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation* 1990; **82**: 1230–1242.
- 38 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; **340**: 14–22.
- 39 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus - proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; **43**: 7–12.
- 40 Ferreira GA, Sato EI, Andrade LC, Telles RW, Navarro TP. The immunosuppressive therapy is associated with better endothelial function in SLE patients. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 462.
- 41 McMahon M, Grossman J, Fitzgerald J *et al.* The novel biomarker pro-inflammatory HDL is associated with carotid artery plaque in women with SLE. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: S522.
- 42 Maksinowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; **33**: 2458–2463.
- 43 Svenungsson E, Gustafsson J, Gunnarsson I *et al.* Systemic inflammation is the major predictor of cardiovascular events while systolic blood pressure predicts atherosclerotic plaque in SLE. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: S272.
- 44 Bots ML, Hoes AE, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; **96**: 1432–1437.
- 45 Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women - The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; **30**: 841–850.
- 46 Hodis HN, Mack WJ, LaBree L *et al.* The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Int Med* 1998; **128**: 262–269.
- 47 Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; **32**: 830–834.
- 48 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; **87**: 56–65.
- 49 del Sol AI, Moons KGM, Hollander M *et al.* Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; **32**: 1532–1538.

APÊNDICE F – Comparação das características de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que participaram do estudo sobre progressão da aterosclerose subclínica em carótidas e os que não participaram

**Tabela 1** **Análise comparativa entre os pacientes que participaram do estudo sobre progressão da aterosclerose em carótidas no LES e os que não participaram segundo dados demográficos no início do estudo, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009**

<b>Característica</b>	<b>N válido*</b>	<b>Participantes (N=181)</b>	<b>Não participantes (N=129)</b>	<b>p**</b>
<b>Gênero feminino</b>	310	174 (96,1%)	113 (87,6%)	0,007
<b>Cor não branca</b>	286	107 (62,2%)	66 (57,9%)	0,537
<b>Idade (anos) mediana(IIq)</b>	310	40,3 (32,2-47,8)	39,7 (30,4-47,2)	0,418
<b>Idade diagnóstico(anos) mediana(IIq)</b>	308	29,0 (21,5-39,0)	27,0 (22,0-35,0)	0,194
<b>Anos escolaridade mediana(IIq)</b>	287	6,0 (4,0-11,0)	8,0 (4,0 – 11,0)	0,116

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, IIq=intervalo interquartil.

Nota: Os dados dos pacientes que não participaram do estudo foram pesquisados em banco de dados do ambulatório de lúpus do Hospital das Clínicas/UFMG. Dados faltosos são responsáveis pelo número de pacientes incluído na comparação de cada característica.

\*N válido=número de indivíduos que apresentavam os dados disponíveis de acordo com nota acima.

\*\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas.



**Tabela 2** Análise comparativa entre os pacientes que participaram do estudo de sobre progressão da aterosclerose em carótidas no LES e os que não participaram segundo dados clínicos e laboratoriais apresentados durante a doença e analisados no início do estudo, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

Característica	N válido*	Participantes (N=181) N (%)	Não participantes (N=129) N(%)	p**
Eritema malar	310	103 (56,9%)	66 (51,2)	0,355
Úlceras orais	310	62 (34,2%)	51 (39,5%)	0,402
Lesão Discóide	310	58 (32%)	37 (28,7%)	0,535
Fotossensibilidade	310	94 (51,9%)	58 (45%)	0,250
Artrite	310	116 (64,1%)	83 (64,3%)	1,000
Serosite	310	53 (29,3%)	44 (34,1%)	0,386
Nefrite	310	102 (56,4%)	65 (50,4%)	0,355
Alteração neuropsiquiátrica	310	21 (11,6%)	10 (7,8%)	0,338
Alteração hematológica	310	150 (82,9)	106 (82,2%)	0,880
FAN positivo	310	181 (100%)	125 (96,9%)	0,029
Alteração imunológica	310	126 (69,6%)	80 (62%)	0,180

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, FAN=fator antinuclear.

Os dados dos pacientes que não participaram do estudo foram pesquisados em banco de dados do ambulatório de lúpus do Hospital das Clínicas/UFMG. Dados faltosos são responsáveis pelo número de pacientes incluído na comparação de cada característica.

\*N válido=número de indivíduos que apresentavam os dados disponíveis de acordo com nota acima.

\*\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher.

APÊNDICE G – Comparação entre os pacientes que realizaram a segunda ultrassonografia de carótidas e os pacientes que não a realizaram

**Tabela 1** Comparação entre os pacientes incluídos na análise de progressão de aterosclerose em carótidas e os pacientes que não realizaram a segunda ultrassonografia, segundo características do LES, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

Característica	Participantes (N=157)	Não participantes (N=13)	p*
Idade no T <sub>0</sub> (anos)**	38,0 (29,0-46,0)	42,0 (34,0-38,5)	0,164
Tempo de doença no T <sub>0</sub> (anos)**	7,72 (4,28-11,49)	10,84 (7,95-14,80)	0,080
Tempo de acompanhamento no T <sub>0</sub> (anos)**	6,63 (4,18-10,63)	8,69 (6,08-13,56)	0,051
Idade ao diagnóstico do LES**	27,30 (21,49-34,83)	27,72 (22,65-38,56)	0,550
Índice de dano no T <sub>0</sub> (SLICC/ACR)**	1 (0-2)	1 (0,5-3,0)	0,984
SLEDAI-2k no T <sub>0</sub> **	1 (0-4)	0 (0-1)	0,037
Clareamento de creatinina no T <sub>0</sub> **	95,8 (76,0-119,8)	99,6 (74,3-118,2)	0,804
Eritema malar (durante a doença)	99 (63,1%)	9 (69,2%)	0,771
Úlceras orais (durante a doença)	72 (45,9%)	7 (53,8%)	0,774
Lesão Discóide (durante a doença)	65 (41,4%)	9 (69,2%)	0,078
Fotossensibilidade (durante a doença)	78 (49,7%)	9 (69,2%)	0,250
Artrite (durante a doença)	110 (70,1%)	7 (53,8%)	0,774
Serosite (durante a doença)	47 (29,9%)	3 (23,1%)	0,758
Nefrite (durante a doença)	101 (64,3%)	8 (61,5%)	1,000
Alteração neuropsiquiátrica (durante a doença)	18 (11,5%)	2 (15,4%)	0,653
Alteração hematológica (durante a doença)	146 (93%)	12 (92,3%)	1,000
FAN positivo (durante a doença)	157 (100%)	13 (100%)	–
Alteração imunológica (durante a doença)	119 (75,8%)	10 (76,9%)	1,000

Dados apresentados como número (porcentagem), exceto quando indicado: \*\*mediana (intervalo interquartil)  
T<sub>0</sub>=data do início do estudo (2005/2006), LES=lúpus eritematoso sistêmico, SLICC/ACR=Systemic Lupus Collaborating Clinics/American College of Rheumatology, SLEDAI-2k=índice de atividade do LES  
\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas.

**Tabela 2** Comparação entre os pacientes incluídos na análise de progressão de aterosclerose em carótidas e os pacientes que não realizaram a segunda ultrassonografia, segundo fatores de risco para doença arterial coronariana, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

Característica analisadas no T <sub>0</sub>	Participantes (N=157)	Não participantes (N=13)	p*
História familiar de evento coronariano	20 (12,7%)	2 (15,4%)	0,727
Menopausa**	61 (38,9%)	4 (30,8%)	0,734
Menopausa precoce**	29 (18,5%)	0(0%)	0,219
Hipertensão arterial sistêmica	73 (46,5%)	6 (46,2%)	1,000
Tabagismo	22 (14%)	2 (15,4%)	1,000
Obesidade	31 (19,7%)	2 (15,4%)	1,000
Obesidade abdominal	66 (42%)	6 (46,2%)	0,778
Diabetes mellitus	8 (5,1%)	1 (7,7%)	0,559
Dislipidemia	65 (41,4%)	2 (15,4%)	0,080
LDL $\geq$ 130mg/dl	26 (16,6%)	0 (0%)	0,222
Colesterol total $\geq$ 200mg/dl	31 (19,7%)	1 (7,7%)	0,466
HDL $<$ 40mg/dl	42 (26,8%)	1 (7,7%)	0,118
Triglicérides $\geq$ 150mg/dl	47 (29,9%)	2 (15,4%)	0,352
LDL $\geq$ 100mg/dl	66 (42%)	6 (46,2%)	0,778
Síndrome metabólica	52 (33,1%)	3 (23,1%)	0,552
Número de fatores de risco***	1 (0-2)	1 (0-0,5)	0,185
Escore de risco de Framingham***	1 (1-4)	2 (1-6)	0,169

Dados apresentados como número (porcentagem), exceto quando indicado: \*\*\*mediana (intervalo interquartil)

\*\*N=164 (excluídos 6 homens)

T<sub>0</sub>=data do início do estudo (2005/2006), LDL=colesterol de baixa densidade, HDL=colesterol de baixa densidade, mg/dl=miligramas por decilitro

\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas.

APÊNDICE H – Fatores previsores da progressão aterosclerótica em carótidas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, análise univariada

**Tabela 1** Características clínicas e laboratoriais do LES previsoras de progressão aterosclerótica em carótidas, análise univariada, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

Variáveis no T <sub>0</sub>	Com progressão 43(27,4%) pacientes N(%)	Sem progressão 114(72,6%) pacientes N(%)	p*
Idade**(anos)	43 (32-48)	37 (27-42)	0,020
Idade ao diagnóstico**(anos)	28,3 (24,0-34,6)	26,2 (21,2-34,7)	0,254
Tempo de doença**(anos)	11,0 (5,5-14,5)	7,1 (4,0-10,4)	0,009
Tempo de acompanhamento**(anos)	7,7 (5,0-14,5)	6,1 (3,8-9,4)	0,010
Manifestações mucocutâneas	11 (25,6%)	21 (18,4%)	0,375
Eritema malar	7 (16,3%)	10 (8,8%)	0,247
Úlceras mucosas (oral/nasal)	1 (2,3%)	3 (2,6%)	1,000
Lúpus eritematoso discóide	4 (9,3%)	10 (8,8%)	1,000
Fotossensibilidade	0 (0)	2 (1,8%)	1,000
Serosite	0 (0)	1 (0,9%)	1,000
Artrite	1 (2,3%)	9 (7,9%)	0,287
Nefrite	10 (23,3%)	2 (18,4%)	0,506
Proteinúria Nefrótica (>3,5g/24h)	3 (7,0%)	1 (0,9%)	0,063
Manifestações Neuropsiquiátricas	0 (0)	0 (0)	-
Alterações Hematológicas	20 (46,5%)	48 (42,1%)	0,718
Anemia Hemolítica	2 (4,7%)	1 (0,9%)	0,182
Plaquetopenia	0 (0)	1 (0,9%)	1,000
Linfopenia	20 (46,5%)	46 (40,4%)	0,587
Leucopenia	7 (16,3%)	17 (14,9%)	1,000
Vasculite cutânea	1 (2,3%)	6 (5,3%)	0,675
Índice de dano (SLICC/ACR)**	2 (0-3)	1 (0-2)	0,168
SLEDAI-2k modificado**†	2 (0-3)	0 (0-4)	0,545
Clareamento de creatinina**	95,5 (71,5-117,4)	98,0 (77,1-120,7)	0,388
Clareamento de creatinina<60ml/min/m <sup>2</sup>	6 (14%)	6(5,3%)	0,091
SAAF	0 (0)	6 (5,3%)	0,189

\* $\chi^2$ -Pearson, exato de Fisher, U-Mann-Whitney de acordo com o indicado \*\*mediana (IIq) †155 pacientes SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide

**Tabela 2 Medicamentos utilizados para tratamento do LES e dos fatores de risco para doença arterial coronariana previsoras de progressão aterosclerótica em carótidas, análise univariada, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009**

Variáveis no T <sub>0</sub>	Com progressão 43(27,4%) pacientes N(%)	Sem progressão 114(72,6%) pacientes N(%)	p*
Antimalárico	22 (31,2%)	57 (50,0%)	1,000
Prednisona	35 (81,4%)	90 (78,9%)	0,827
Dose de prednisona atual**(mg/dia)	7,5 (2,5-10,0)	5 (2,5-10,0)	0,524
Dose acumulada de prednisona**†(g)	43,6 (33,1-62,2)	34,2 (22,7-49,3)	0,125
Duração do uso de prednisona**(anos)	8,34 (4,91-14,80)	7,10 (2,84-10,08)	0,056
Imunossupressores	17 (39,5%)	55 (48,2%)	0,372
Azatioprina	10 (23,3%)	27 (23,7%)	1,000
Ciclofosfamida endovenosa	4 (9,3%)	14 (12,3%)	0,781
Ciclofosfamida oral	0 (0)	1 (0,9%)	1,000
Metotrexato	2 (4,7%)	11 (9,6%)	0,517
Ciclosporina	1 (2,3%)	2 (1,8%)	1,000
Micofenolato mofetil	0 (0)	1 (0,9%)	1,000
Ácido acetilsalicílico	3 (7,0%)	4 (3,5%)	0,393
Anti-hipertensivos	23 (53,5%)	46 (40,6%)	0,153
Estatinas	1 (2,3%)	2 (1,8%)	1,000
Fibratos	0 (0)	1 (0,9%)	1,000
Hipoglicemiantes orais	1 (2,3%)	3 (2,6%)	1,000
Insulina	1 (2,3%)	1 (0,9%)	0,474
Antidepressivos	6 (14,0%)	26 (22,8%)	0,271

\* $\chi^2$ -Pearson, exato de Fisher, U-Mann-Whitney de acordo com o indicado \*\*mediana (IIq) †em 148 pacientes

APÊNDICE I – Associação entre proteinúria nefrótica e fatores de risco para doença arterial coronariana

**Tabela 1** Análise da associação entre a presença de proteinúria nefrótica no início do estudo e os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

Característica analisadas no T <sub>0</sub>	Com proteinúria nefrótica (N=4)	Sem proteinúria nefrótica (N=153)	p*
História familiar de evento coronariano	2 (50%)	18 (11,8%)	0,081
Menopausa**	2 (66,7%)	58 (39,2%)	0,563
Menopausa precoce**	1 (33,3%)	28 (18,9%)	0,475
Hipertensão arterial sistêmica	3 (75%)	71 (46,4%)	0,344
Tabagismo	0 (0)	22 (14,4%)	1,000
Obesidade	0 (0)	31 (20,3%)	0,586
Obesidade abdominal	3 (75%)	63 (41,2%)	0,310
Diabetes mellitus	0 (0)	8 (5,2%)	1,000
Dislipidemia	3 (75%)	62 (40,5%)	0,307
LDL $\geq$ 130mg/dl	1 (25%)	25 (16,3%)	0,519
Colesterol total $\geq$ 200mg/dl	2 (50%)	29 (19%)	0,175
HDL $<$ 40mg/dl	1 (25%)	41 (28,6%)	1,000
Triglicérides $\geq$ 150mg/dl	2 (50%)	44 (28,8%)	0,581

\* $\chi^2$ -Pearson ou teste exato de Fisher \*\*151 pacientes do gênero feminino e três com proteinúria nefrótica

APÊNDICE J – Artigo sobre os fatores de risco para doença arterial coronariana e doença cardiovascular manifesta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, publicado

# Frequência de Doença Cardiovascular Aterosclerótica e de seus Fatores de Risco em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

## *Frequency of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*

Rosa Weiss Telles<sup>(1)</sup>, Cristina Costa Duarte Lanna<sup>(2)</sup>, Gilda Aparecida Ferreira<sup>(3)</sup>,  
Marco Antonio Parreiras de Carvalho<sup>(4)</sup>, Antonio Luiz Ribeiro<sup>(5)</sup>

### RESUMO

**Introdução:** a patogênese da doença arterial coronariana no lúpus eritematoso sistêmico não está completamente estabelecida, porém fatores relacionados ao lúpus e ao seu tratamento parecem se associar à presença de fatores de risco tradicionais. Esses fatores de risco estão presentes em indivíduos com lúpus em uma frequência maior em relação à população geral e correlacionam-se à presença de doença cardiovascular manifesta nessa população. **Objetivos:** determinar a frequência da doença cardiovascular manifesta e dos fatores de risco em pacientes com lúpus acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. **Métodos:** avaliação transversal de 172 pacientes com lúpus. Eventos cardiovasculares, fatores de risco tradicionais e manifestações clínico-laboratoriais do lúpus foram avaliados. **Resultados:** a média de idade (DP) foi de 38,5 anos (11,2 anos): a maioria do sexo feminino (95,9%) e da etnia não-branca (64,5%). Identificou-se doença cardiovascular em oito pacientes (4,7%), com 11 diagnósticos diferentes. Três apresentaram evento coronariano; três, acidente vascular cerebral isquêmico; e cinco, doença arterial periférica. O fator de risco mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (48,8%), seguido por dislipidemia em 70 (40,7%) pacientes e hipertrigliceridemia em 51 (29,7%). O c-LDL  $\geq 100$  mg/dl foi encontrado em 77 (44,8%) pacientes. Entre as 165 pacientes do sexo feminino, 67 (40,6%) encontravam-se na pós-menopausa, e 43,3% tiveram o diagnóstico de menopausa precoce. **Conclusões:** o presente estudo descreve a frequência dos fatores de risco para doença arterial coronariana em uma amostra significativa de pacientes brasileiros com lúpus. A importância do reconhecimento de tais fatores encontra-se na possibilidade de modificação e tratamento de alguns deles. O impacto da identificação e do tratamento de fatores de risco em pacientes com lúpus para prevenção de eventos cardiovasculares deve ser objeto de novos estudos.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, fatores de risco, doença cardiovascular.

### ABSTRACT

**Introduction:** the pathogenesis of coronary disease in systemic lupus erythematosus patients is not completely understood. Risk factors associated with lupus or its treatment may be associated with traditional risk factors for coronary disease. Such risk factors are more common in patients with lupus. **Objective:** to determine the frequency of cardiovascular disease and traditional risk factors in patients with systemic lupus erythematosus at Rheumatology Division of Hospital das Clínicas of Minas Gerais Federal University. **Methods:** 172 patients with systemic lupus erythematosus were evaluated. Cardiovascular events, traditional risk factors and clinical-laboratorial findings were investigated in this cross-sectional research. **Results:** the mean age (SD) of the patients was 38.5 years (11.2 years). 95.9% were female and 64.5% were non white. Cardiovascular disease was identified in 8 patients (4.7%), with 11 different diagnoses. Three patients had coronary insufficiency, three had stroke and five had peripheral arterial disease. Systemic arterial hypertension was the most frequent risk factor (48.8%), followed by dyslipidemia in 70 patients (40.7%) and hypertriglyceridemia in 51 patients (29.7%). LDL-c  $\geq 100$  mg/dl was found in 77 patients (44.8%). Among 165 female patients, 67 (40.6%) had menopause, 43.3% of them with early menopause. **Conclusion:** the present study describes the frequency of risk factors for coronary artery disease in a Brazilian sample of lupus patients. The impact of recognition and management of those risk factors in prevention of cardiovascular events should be object of others studies.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, risk factors for coronary disease, cardiovascular disease.

Recebido em 14/02/07. Aprovado, após revisão, em 25/05/07.

Serviços de Reumatologia e de Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Departamento do Aparelho Locomotor e Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Áreas de Concentração em Cardiologia e Reumatologia.

1. Reumatologista titulada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia e membro do Projeto Pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

2. Professora adjunta, doutora de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG.

3. Doutora em Reumatologia pelo Departamento de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

4. Professor adjunto, doutor de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG.

5. Professor adjunto, doutor de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência: Rosa Weiss Telles, Rua Muzambinho, 104/201, CEP 30310-280, Belo Horizonte, MG, Brasil, e-mail: rwtelles@ig.com.br.



## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida. Caracteriza-se clinicamente por períodos de exacerbação e remissão em pacientes que, em sua maioria, são cronicamente enfermos<sup>(1)</sup>. Apresenta-se de forma polimórfica, acometendo diferentes órgãos e sistemas. A sua prevalência na população geral varia de 15 a 50/100.000 habitantes, com predomínio de mulheres, principalmente durante o período reprodutivo.

Os pacientes com LES dispõem hoje de considerável arsenal para tratamento de sua doença, incluindo antiinflamatórios não-hormonais, corticóides, antimaláricos, imunossuppressores, imunoglobulina endovenosa, anticorpos anti-CD20, além de transplante de medula óssea. Como consequência direta do aumento do conhecimento e das possibilidades de tratamento do LES, a sobrevivência desses pacientes tem aumentado consideravelmente nos últimos 40 anos, levando ao aparecimento e reconhecimento de novas causas de morbidade e mortalidade, entre elas a doença aterosclerótica.

A doença arterial coronariana (DAC) aterosclerótica é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com LES. Eventos cardiovasculares e cerebrovasculares ocorrem com maior frequência em pacientes com lúpus quando comparados à população geral, especialmente em mulheres na pré-menopausa<sup>(2-4)</sup>. A taxa de mortalidade secundária à doença aterosclerótica no lúpus varia entre 6% e 16%<sup>(5)</sup> dos casos, podendo chegar a 30%<sup>(6)</sup>. A frequência de DAC em várias coortes foi determinada entre 4,9% e 10%<sup>(4,6-9)</sup>. Manzi *et al.*<sup>(4)</sup> calcularam que o risco de uma paciente com LES, entre 35 e 44 anos de idade, apresentar infarto agudo do miocárdio é aproximadamente 50 vezes maior do que o risco de uma mulher da população geral na mesma faixa.

A patogênese da DAC no LES não está completamente estabelecida, porém fatores relacionados ao LES e ao seu tratamento parecem se associar à presença de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana. Os fatores de risco tradicionais, apesar de não serem os únicos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose nesses pacientes, estão presentes em indivíduos com lúpus com maior frequência em relação à população geral<sup>(10)</sup> e associados à presença de doença cardiovascular manifesta no LES<sup>(2,11,12)</sup>.

Apesar do conhecimento cada vez maior da importância da investigação e do controle de fatores de risco modifi-

cáveis nas prevenções primária e secundária de DAC, o reconhecimento desses fatores por médicos e pacientes é falho. Além disso, o tratamento da dislipidemia ainda não é realizado de forma ideal<sup>(13-15)</sup>. Por outro lado, populações de alto risco para DAC, como pacientes com história pregressa de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, diabéticos e indivíduos com LES, devem ter controle mais rigoroso desses fatores de risco<sup>(16,17)</sup>.

Os objetivos do presente estudo foram determinar a frequência da doença cardiovascular (DCV) manifesta e dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em pacientes com LES acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

## PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico transversal realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de maio de 2005 a fevereiro de 2006. Os critérios de inclusão utilizados para o estudo foram: diagnóstico de LES, segundo os critérios de classificação de 1982 (revisados em 1997)<sup>(18,19)</sup> do Colégio Americano de Reumatologia; idade igual ou superior a 18 anos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após informação.

Foram incluídos, consecutivamente, 172 pacientes ambulatoriais, entre os 300 acompanhados no Serviço. A comparação entre os pacientes que participaram do estudo (n = 172) e aqueles que não participaram (n = 128) não mostrou diferença significativa quanto a idade, idade ao diagnóstico do LES, etnia e tempo de escolaridade. As manifestações clínicas e laboratoriais presentes nos critérios de classificação para LES também não mostraram diferença significativa, a não ser maior frequência de sexo masculino (p = 0,043), ausência de FAN (p = 0,020) e positividade do anticorpo anticardiolipina (p = 0,042) (no grupo de pacientes que não participou do estudo).

O protocolo específico do estudo foi preenchido por um dos autores (RWT) após avaliação dos pacientes no dia agendado para consulta. Os prontuários foram revisados em busca de registros de DCV e de fatores de risco para DAC, bem como de manifestações clínico-laboratoriais e de tratamento do LES<sup>(18-20)</sup>. Foram pesquisadas ainda as manifestações da síndrome do anticorpo antifosfolípide<sup>(21)</sup> e mensurado o índice de dano, segundo proposição do SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*)<sup>(22)</sup>.

As definições de doença cardiovascular e dos fatores de risco para doença arterial coronariana encontram-se no Quadro 1<sup>(6,16,23-27)</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes melito (DM) e a dislipidemia foram classificados como progressos, quando presentes por pelo menos um ano, porém ausentes no momento do estudo, ou atuais, quando presentes no momento da coleta dos dados.

Para obtenção do índice tornozelo-braquial foi utilizada a razão da pressão sistólica do tornozelo sobre a pressão sistólica braquial medida pelo Doppler.

Considerando-se as recomendações atuais para controle da dislipidemia em pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, inclusive em pacientes com LES<sup>(16,17)</sup>, os pacientes também foram divididos baseando-se em valores de c-LDL  $\geq 100$  mg/dl.

O risco de evento coronariano em determinado indivíduo está associado à combinação dos fatores de risco descritos. Foram utilizadas três formas de agrupamento de fatores de risco no presente estudo: número total de fatores de risco para doença coronariana, escore de Framingham e síndrome metabólica:

– Número total de fatores de risco para doença coronariana: idade e sexo (homens com idade igual ou superior a 45 anos e mulheres com idade igual ou superior a 55 anos), história familiar positiva de doença arterial coronariana precoce em parentes de primeiro grau (HF), HAS, tabagismo, DM, dislipidemia e hipertrigliceridemia<sup>(16)</sup>.

– Escore de Framingham (EF): as variáveis utilizadas para construção do escore de Framingham foram: idade e sexo, pressões arteriais sistólica e diastólica, c-LDL, c-HDL, tabagismo e DM<sup>(28)</sup>. A partir da soma de pontos fornecida por cada variável, é estimado o risco de evento cardiovascular em dez anos<sup>(16)</sup>. Risco  $\geq 20\%$  representa alto risco para evento; 10%-20%, risco intermediário; e  $< 10\%$ , risco baixo.

– Síndrome metabólica: para diagnóstico da síndrome devem estar presentes pelo menos três dos cinco itens – obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixos níveis de c-HDL ( $< 40$  mg/dl para homens e  $< 50$  mg/dl para mulheres), pressão arterial sistólica  $\geq 135$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg e resistência à insulina (glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dl)<sup>(16)</sup>.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Um banco de dados foi construído utilizando-se o programa EpiData v3.0 (EpiData Association, Odense, Denmark). A entrada dos dados no banco foi verificada por meio do recurso de dupla entrada disponível no programa. A análise estatística foi realizada usando-se o pacote estatístico SPSS/Windows v12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA.). Variáveis categóricas foram descritas como proporção e variáveis contínuas por média e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIq), quando apropriado.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais, em maio de 2005.

## QUADRO 1

DEFINIÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ATÉROSCLERÓTICOS

Fator de risco	Definições
Evento coronariano prévio	Relato de história de IAM, angioplastia ou CRVM
AVCI	História de AVC com déficit focal com duração maior do que 24 horas ou seqüela ao exame físico
Doença arterial periférica	Queixa de claudicação intermitente ou déficit de pulso distal de membros inferiores, associada a índice tornozelo-braquial menor do que 0,9 ao Doppler; ou amputação de extremidades, cirurgia de <i>bypass</i> e arteriografia demonstrando obstrução arterial
História familiar positiva para DAC	História de IAM, angioplastia, CRVM ou morte súbita cardíaca em parentes de primeiro grau (idade inferior a 55 anos em homens e 65 anos em mulheres)
Hipertensão arterial sistêmica	PAS $\geq 140$ mmHg ou PAD $\geq 90$ mmHg em pelo menos duas ocasiões ou uso de anti-hipertensivo
Tabagismo	Uso de qualquer quantidade de tabaco no último mês
Obesidade	Índice de massa corporal acima de 30 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal, medida na crista ilíaca, acima de 88 cm em mulheres e 102 cm em homens
Diabetes melito	Glicemia de jejum $\geq 126$ mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina
Dislipidemia	CoLT $\geq 200$ mg/dl ou c-HDL $< 40$ mg/dl ou c-LDL $\geq 130$ mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
Hipertrigliceridemia	TGLs $\geq 150$ mg/dl
Menopausa	Última menstruação espontânea há mais de um ano; ou uso de TRH; ou irregularidade menstrual ou amenorréia há menos de um ano e dosagem de FSH $> 20$ mUI/ml

DAC = doença arterial coronariana; IAM = infarto agudo do miocárdio; CRVM = cirurgia de revascularização miocárdica; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; PAS = pressão arterial sistêmica; PAD = pressão arterial diastólica; CoLT = colesterol total; c-HDL = colesterol de alta densidade; c-LDL = colesterol de baixa densidade; TGLs = triglicérides; TRH = terapia de reposição hormonal; FSH = hormônio foliculo estimulante.

## RESULTADOS

Foram incluídos 172 pacientes no estudo. A média de idade (DP) foi de 38,5 anos (11,2 anos). A maioria era do sexo feminino (95,9%) e da etnia não-branca (64,5%). A mediana (IIq) do tempo de doença foi de 99,0 meses (54,5-154,0 meses) e a do tempo de acompanhamento foi de 84,0 meses (53,5-133,5 meses). A média de idade (DP) ao diagnóstico do LES foi de 29,1 anos (10,0 anos), com mediana de 27,0 anos, idade mínima de 11,0 anos e máxima de 61,0 anos.

As características clínico-laboratoriais dos pacientes encontram-se descritas na Tabela 1. Nenhum deles apresentou doença renal em diálise. A síndrome do anticorpo antifosfolípide foi diagnosticada em nove pacientes, quatro dos quais apresentavam história de morbidade gestacional e seis, de trombose vascular. História de trombose venosa profunda foi identificada em cinco indivíduos e trombose arterial, em um. A média (DP) do índice de dano foi 1,74 (1,65), com mediana (IIq) igual a 1 (0-3), mínimo de 0 e máximo de 7.

TABELA 1  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE 172 PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Características clínico-laboratoriais*	Pacientes com LES (N = 172) N (%)
Manifestações mucocutâneas**	139 (80,8)
Serosite (pleurite ou pericardite)	54 (31,4)
Artrite	111 (64,5)
Manifestações neuropsiquiátricas***	26 (15,1)
Alterações hematológicas	151 (87,8)
Leucopenia/linfopenia	148 (98)
Plaquetopenia	25 (16,6)
Anemia hemolítica	27 (17,9)
Vasculite cutânea	58 (33,7)
Nefrite <sup>§</sup>	105 (61)
Proteinúria ≥ 3,5 g/24 horas	41 (39)
FAN	172 (100)
Anti-Sm positivo <sup>†</sup>	46 (27,2)
Anti-DNA nativo positivo <sup>†</sup>	80 (46,8)
VDRL positivo <sup>†</sup>	13 (7,6)
LA positivo	39 (23,1)
aCL positiva <sup>†</sup>	23 (13,4)

FAN = fator antinúcleo; anti-Sm = anticorpo anti-Smith; anti-DNA nativo = anticorpo antiácido desoxirribonucleico nativo; VDRL = teste do *venereal disease research laboratory*; LA = anticoagulante lúpico; aCL = anticardiolipina IgG ou IgM.

\*Definidas segundo os critérios para classificação do LES/ACR, a não ser quando indicado.

\*\*Incluem: eritema malar, fotossensibilidade, úlceras orais, lúpus discóide e lesão subaguda do LES.

\*\*\*Incluem: convulsão, psicose, mielite transversa, acidente vascular cerebral ou alteração de par craniano.

<sup>§</sup>Definida como: proteinúria superior a 0,5 g/24 h ou ≥ 3+ em exame de urina de rotina, cilindros celulares (eritrocitários, hemoglobínicos, granulares, tubulares ou mistos), biópsia renal compatível com nefrite lúpica ou doença renal terminal (com ou sem transplante) atribuída à nefrite lúpica.

<sup>†</sup>Não pesquisado(a) em três pacientes.

<sup>‡</sup>Não pesquisado em um paciente.

Em relação aos medicamentos indicados para tratamento do LES durante o acompanhamento da doença, 98,8% dos pacientes usou corticóide, 89,5%, antimaláricos e 69,8%, imunossupressores. A ciclofosfamida foi o imunossupressor mais usado (89 pacientes), seguido pela azatioprina (81 pacientes). Outros imunossupressores como metotrexato, ciclosporina e micofenolato mofetil foram usados por 30 pacientes. No momento da coleta de dados, o corticóide ainda era a medicação usada pela maioria dos pacientes (79,1%), seguido pelos antimaláricos (51,2%) – 95% deles usavam difosfato de cloroquina. Setenta e oito pacientes (45,3%) usavam imunossupressores: azatioprina em 26 ciclofosfamida em 23 e outros em 19 pacientes.

A frequência dos fatores de risco está apresentada na Tabela 2. O fator de risco mais frequente foi HAS, presente em 48,8% dos indivíduos estudados. Dislipidemia ocorreu em 70 (40,7%) pacientes, sendo o nível baixo de c-HDL a principal alteração de perfil lipídico, presente em 47 deles. Hipertrigliceridemia ocorreu em 51 (29,7%) pacientes. Observou-se que 77 (44,8%) pacientes apresentavam c-LDL ≥ 100 mg/dl. A obesidade e a obesidade abdominal estavam presentes em 36 (20,9%) e 75 (43,3%) doentes, respectivamente. História pregressa de tabagismo foi relatada por 54 pacientes (31,4%). Destes, 23 (13,4%) relatavam tal hábito no momento da coleta de dados. HAS em 17 (9,9%) pacientes, dislipidemia em 16 (9,3%) e DM em três (1,7%) foram transitórios, sendo classificados como pregressos.

Entre as 165 pacientes do sexo feminino, 67 (40,6%) encontravam-se na pós-menopausa. Destas, 29 (43,3%) preenchiam critério para menopausa precoce.

Quanto ao número total de fatores de risco, 45 pacientes (26,2%) não apresentaram nenhum e 39 (22,7%) tinham três ou mais. Pelo menos um fator de risco estava presente em 50 indivíduos (29,1%) e 38 (22,1%) tinham dois. A síndrome metabólica foi diagnosticada em 46 (28,4%) dos 162 pacientes sem DM no momento do estudo (Tabela 2). O escore de Framingham calculado para os pacientes do estudo encontra-se representado na Gráfico 1. Dos 172 pacientes avaliados 163 (94,7%) tinham baixo risco de evento nos dez anos seguintes, sete (4,1%) apresentavam risco intermediário e dois (1,2%) pacientes tinham risco alto.

A DCV manifesta foi identificada em oito pacientes (4,7%), todos do sexo feminino, com 11 diagnósticos diferentes. Três deles apresentaram evento coronariano prévio (1,7%), três tiveram acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) (1,7%) e cinco, doença arterial periférica (2,9%). A doença arterial periférica ocorreu isoladamente em três pacientes – em combinação com evento coronariano em um,

TABELA 2  
FATORES DE RISCO TRADICIONAIS PARA DOENÇA ARTERIAL  
CORONARIANA EM 172 PACIENTES COM  
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Fatores de risco tradicionais para DAC	Pacientes com LES
HAS [n (%)]	84 (48,8)
PAS mmHg mediana (IIq)	120 (110-130)
PAD mmHg mediana (IIq)	80 (70-83)
Obesidade abdominal [n (%)]	75 (43,6)
Circunferência abdominal cm mediana (IIq)	87,5 (79,8-96,0)
Dislipidemia [n (%)]	70 (40,7)
Colesterol total $\geq$ 200 mg/dl [n (%)]	34 (19,7)
Colesterol total mg/dl mediana (IIq)	165,5 (145,5-191,5)
c-LDL $\geq$ 130 mg/dl [n (%)]	31 (18,0)
c-LDL mg/dl mediana (IIq)	96 (75-115,5)
c-HDL $<$ 40 mg/dl [n (%)]	47 (27,3)
c-HDL mg/dl mediana (IIq)	46 (39-56,5)
TGL $\geq$ 150 mg/dl [n (%)]	51 (29,7)
TGL mg/dl mediana (IIq)	115,5 (81,5-160)
c-LDL $\geq$ 100 mg/dl [n (%)]	77 (44,8)
Menopausa** [n (%)]	67 (40,6)
Menopausa precoce*** [n (%)]	29 (43,3)
Tabagismo atual [n (%)]	23 (13,4)
Obesidade [n (%)]	36 (20,9)
IMC kgm <sup>2</sup> mediana (IIq)	25,6 (23,0-29,0)
História familiar* [n (%)]	24 (14)
DM [n (%)]	10 (5,8)
Glicemia mg/dl mediana (IIq)	78 (72-84,5)
Síndrome metabólica**** [n (%)]	46 (28,4)

DAC = doença arterial coronariana; DM = diabetes melito; HAS = hipertensão arterial sistêmica; c-LDL = colesterol de baixa densidade; c-HDL = colesterol de alta densidade; TGL = triglicérides; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; c-LDL = colesterol de baixa densidade; c-HDL = colesterol de alta densidade; TGL = triglicérides; IMC = índice de massa corporal; IIq = intervalo interquartil.

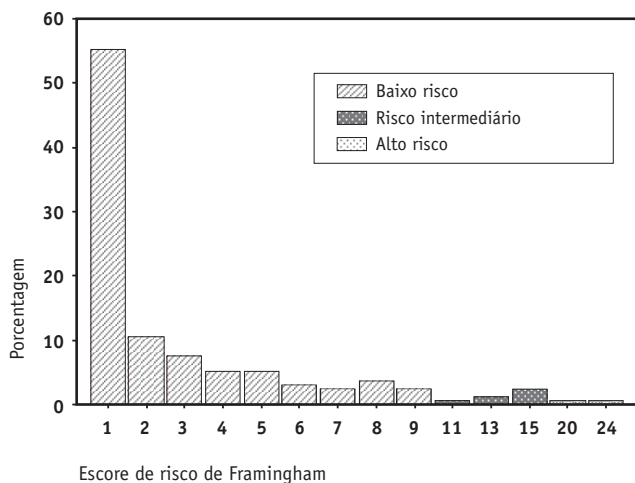
\*Dois pacientes não informaram sobre história familiar.

\*\*165 pacientes do sexo feminino.

\*\*\* Dentre as 67 pacientes com menopausa

\*\*\*\*Em 162 pacientes (sem DM atual).

GRÁFICO 1  
ESCORE DE RISCO DE EVENTO CORONARIANO  
EM DEZ ANOS (FRAMINGHAM)



e com evento coronariano e AVCi em outro. Dois pacientes apresentaram AVCi isolado, e evento coronariano prévio ocorreu isoladamente em um. O diagnóstico de doença arterial periférica foi realizado após constatação de déficit de pulso ao exame físico e realização de Doppler em quatro pacientes assintomáticas. O quinto diagnóstico foi realizado em indivíduo com história de gangrena seca em artelhos e realização de arteriografia de membros inferiores.

Somente uma paciente com evento cardiovascular preenchia os critérios para síndrome do anticorpo antifosfolípide (paciente número 3 na Tabela 3). Teste positivo para pesquisa de anticoagulante lúpico foi identificado em outra paciente, porém uma única vez (paciente número 2 na Tabela 3). Nessa paciente, o anticoagulante lúpico positivo foi identificado sete meses após o evento coronariano, com título do anticorpo anticardiolipina IgM igual a 22,4 MPL e IgG negativo. Testes posteriores para anticoagulante lúpico e anticardiolipina foram negativos. Outra paciente (número 8 na Tabela 3) apresentou título de anticardiolipina IgG igual a 24 GPL e IgM negativo e testes para anticoagulante lúpico negativos concomitantes ao diagnóstico de doença arterial periférica por ausência de pulso tibial posterior

TABELA 3  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE OITO  
PACIENTES DO SEXO FEMININO COM DCV MANIFESTA

Paciente	DCV	Idade* (anos)	Tempo de LES** (anos)	Risco†	Fatores de risco
1	ECo DAP	56 60	9 13	15%	HF, Tabag, Menop
2	ECo	44	19	15%	HAS, Tabag, DM, Menop
3	ECo DAP AVCi	45 53 54	16 24 25	3%	HF, Disl
4	AVCi	59	14	6%	Tabag, Menop
5	AVCi***	31	-	1%	-
6	DAP	66	5	15%	Disl, Menop
7	DAP	57	8	20%	HAS, DM, Disl, Menop
8	DAP	44	18	1%	Disl, Menop

DCV = doença cardiovascular; ECo = evento coronariano; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; DAP = doença arterial periférica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HF = história familiar positiva; Tabag = tabagismo; DM = diabetes melito; Menop = menopausa; Disl = dislipidemia.

\*Idade ao diagnóstico da DCV.

\*\*Tempo de doença até o diagnóstico do evento descrito.

†Risco de evento coronariano em dez anos segundo escore de Framingham (sem considerar o evento ocorrido/diagnosticado).

\*\*\*Diagnóstico do AVCi concomitante ao início das manifestações do LES, sem fatores de risco associados.



esquerdo e índice tornozelo-braquial alterado. A Tabela 3 apresenta o escore de Framingham das pacientes com eventos cardiovasculares e resume os principais fatores de risco presentes no momento do diagnóstico do evento coronariano e do AVCi, e no momento do estudo, quando foi diagnosticada a doença arterial periférica.

A baixa frequência de eventos cardiovasculares ateroscleróticos presentes nos pacientes analisados tornou inadequada a análise estatística da associação entre fatores de risco e DCV.

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como finalidade identificar a presença de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, alguns deles modificáveis, em uma população relativamente jovem de pacientes brasileiros com LES. A frequência de fatores de risco e, principalmente, o papel destes no desenvolvimento da aterosclerose e da DCV em indivíduos com LES continuam sendo objeto de interesse e estudo. No entanto, a definição dos fatores de risco varia de acordo com os autores, prejudicando a interpretação dos nossos dados e a sua comparação com outros já publicados.

A frequência dos fatores de risco em pacientes com LES parece aumentar ao longo do tempo da doença. Em uma coorte multicêntrica de 852 pacientes seguidos pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), com tempo médio de diagnóstico igual a 5,4 meses no momento da inclusão na coorte e idade média de 34,2 anos, a frequência de fatores de risco em 232 pacientes aumentou nos primeiros três anos de acompanhamento. As taxas de obesidade abdominal (medida pela razão cintura-quadril), menopausa e hipercolesterolemia aumentaram 87%, 70,6% e 63,9%, respectivamente, durante esses três anos de seguimento. HAS estava presente em 56,9% dos pacientes; menopausa, em 22,5%; tabagismo atual, em 20,3%; e DM, em 5,2% ao final dos três anos<sup>(15,29)</sup>. Em comparação aos indivíduos aqui apresentados, o DM apresentou frequência semelhante (5,8%), e tanto o tabagismo atual quanto a HAS foram mais frequentes nos pacientes acompanhados pelo SLICC. A presente pesquisa, por ser transversal, não avaliou a frequência de fatores de risco ao longo do tempo.

A HAS é um fator de risco reconhecido para evento vascular aterosclerótico no lúpus. Rahman *et al.*<sup>(11)</sup> descreveram a importante associação entre HAS, hipercolesterolemia e eventos vasculares em pacientes com LES. No estudo de Petri *et al.*<sup>(6)</sup>, a razão de chance da associação (intervalo de confiança a 95%) entre eventos cardiovasculares e HAS foi

de 3,5 (1,3-9,6). A HAS é mais comum em pacientes com LES do que na população geral<sup>(10)</sup>. Vários fatores podem ser responsáveis por esse achado, como, por exemplo, o uso de corticóides e a síndrome nefrótica secundária à nefrite lúpica. Nessa série, a HAS foi identificada em 48,8% dos indivíduos com LES, sendo o fator de risco mais freqüente. De forma semelhante, em um estudo com 90 mulheres com LES realizado na Escola Paulista de Medicina-Unifesp, a HAS ocorreu em 44% delas, com média de idade de 38 anos, sendo também o fator de risco mais freqüente<sup>(30)</sup>. Em contrapartida à freqüência aqui relatada em indivíduos com lúpus, um estudo populacional realizado no projeto Bambuí, em Minas Gerais, identificou HAS em apenas 16% das mulheres de uma amostra probabilística com idade entre 30 e 59 anos<sup>(31)</sup>.

A obesidade, medida pelo IMC, e a obesidade abdominal têm sido descritas em indivíduos com LES, utilizando-se diferentes definições nos diversos trabalhos. Um estudo brasileiro identificou obesidade, definida também como IMC > 30, em 19,5% de pacientes com LES com média de idade de 34 anos<sup>(9)</sup>, freqüência semelhante à relatada na presente pesquisa (20,9%). A obesidade abdominal faz parte da síndrome metabólica, caracterizada pela resistência periférica à insulina e associada ao risco de DAC<sup>(16)</sup>. No estudo de Avalos *et al.*<sup>(32)</sup>, a freqüência da resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA (*Homeostasis model assessment*) [glicemia jejum (mmol/l) x insulina jejum (µU/ml)/22,5], foi maior em pacientes com LES, quando comparados a controles. O aumento da resistência à insulina associou-se a outros fatores de risco, como IMC, nível de lipoproteína (a), triglicérides e baixo nível de colesterol de alta densidade (c-HDL). A síndrome metabólica foi relatada em 27,2% e 18,6% dos indivíduos com LES em dois estudos envolvendo 232 e 263 pacientes, respectivamente<sup>(33,34)</sup>. No presente estudo, 28,4% dos pacientes preencheram critérios para síndrome metabólica, freqüência maior do que as relatadas anteriormente.

A dislipidemia, especialmente os valores de c-LDL alto e c-HDL baixo, está implicada na aterogênese. Alterações no perfil lipídico são encontradas em pacientes com LES mesmo antes do início do tratamento com corticosteróides e de forma dependente da atividade da doença<sup>(35)</sup>. Na população aqui estudada, a dislipidemia foi o terceiro fator de risco mais freqüente, caracterizada principalmente pelos baixos níveis de c-HDL. Em relação ao c-LDL, 18% dos pacientes apresentavam valores  $\geq 130$  mg/dl e 44,8%, c-LDL  $\geq 100$  mg/dl. O nível de c-LDL a ser atingido pelo tratamento da dislipidemia varia de acordo com o risco de evento cardiovascular de cada indivíduo<sup>(16)</sup>. Em pacientes

com LES, que apresentam alto risco de DCV semelhante a pacientes com diabetes melito tipo 2, Wajed *et al.*<sup>(17)</sup> propõe que o c-LDL deveria ser mantido abaixo de 100 mg/dl. Segundo tais recomendações, 18% dos pacientes estudados deveriam estar em uso de estatinas por possuírem c-LDL  $\geq$  130 mg/dl e 44,8% deveriam ser encorajados a mudanças de hábito de vida e seriam usuários potenciais de estatina por apresentarem c-LDL  $\geq$  100 mg/dl. No entanto, apenas seis pacientes (3,5%) estavam em uso de estatina no momento do estudo. O tratamento inadequado da dislipidemia também foi encontrado nos doentes com LES avaliados por Urowitz *et al.*<sup>(15)</sup> e Costenbader *et al.*<sup>(14)</sup>. Possíveis causas para esse fato são a preocupação médica com outros aspectos considerados mais importantes no tratamento do lúpus, a dificuldade financeira dos pacientes para aquisição de medicamentos e a grande quantidade e variedade de medicamentos usados pelos indivíduos com lúpus, acabando-se por priorizar o uso de certos medicamentos em detrimento de outros.

No LES, o uso de imunossuppressores, especialmente a ciclofosfamida, está associado ao aparecimento da falência ovariana. A menopausa tem sido implicada na perda da proteção relativa que mulheres em idade fértil têm em relação aos homens, no que se refere à DCV. A menopausa foi o quarto fator de risco mais freqüente no estudo, estando presente em 40,6% das mulheres e, de forma precoce, em 43,3% dessas. O aparecimento da menopausa precoce nessas pacientes deve-se, provavelmente, ao uso de ciclofosfamida, o imunossupressor utilizado por 51,7% dos indivíduos estudados.

Como alguns fatores de risco tradicionais estão associados ao tratamento ou às manifestações do LES, eles podem ser transitórios. A HAS progressiva ocorreu em 17 (9,9%) pacientes no estudo; a dislipidemia progressiva, em 16 (9,3%); e o DM progressivo, em três (1,7%). O papel da presença de fatores de risco transitórios na aterogênese não está definido. Parece que, pelo menos em relação à dislipidemia, a ocorrência de evento coronariano foi semelhante em pacientes com hipercolesterolemia variável e sem hipercolesterolemia, enquanto a presença de hipercolesterolemia sustentada em período de três anos esteve associada à maior freqüência de eventos<sup>(36)</sup>. Permanece a dúvida de quando iniciar o tratamento de fatores de risco que são identificados durante períodos de atividade do lúpus, como episódios de nefrite grave, e que podem, dessa forma, desaparecer após o controle da doença e a diminuição da dose de corticóide.

O risco de evento coronariano nos próximos dez anos na população geral pode ser estimado utilizando-se o escore

de Framingham<sup>(16,28)</sup>. No entanto, em indivíduos com lúpus, o valor do cálculo do escore de Framingham tem sido questionado e é inapropriado para predizer risco de evento coronariano adequadamente<sup>(3,4)</sup>. Isso se deve, provavelmente, ao papel importante que fatores relacionados ao próprio lúpus ou ao seu tratamento representam, em associação com os fatores de risco tradicionais, na aterogênese desses pacientes. Na amostra aqui avaliada, 1,2% dos indivíduos irá encontrar-se na categoria de alto risco para evento coronariano nos próximos dez anos, e o acompanhamento prospectivo desses pacientes permitirá a avaliação do papel do escore de Framingham nessa população.

No presente estudo, foi observada uma baixa freqüência de eventos vasculares em relação a outras séries da literatura<sup>(6,7,12,14)</sup>. Essa comparação é dificultada pela inclusão, nos vários estudos, de diferentes diagnósticos, como infarto agudo do miocárdio, *angina pectoris*, acidente vascular cerebral, morte súbita e ataque isquêmico transitório. Apesar disso, a freqüência de evento coronariano isoladamente foi menor no presente trabalho (1,7%) do que a relatada em outras publicações (3,6% a 7,0%)<sup>(5-7)</sup>. Essa diferença pode estar relacionada à menor idade média de diagnóstico na presente série (29,1 anos), em comparação à idade média de 43 anos relatada por Gladman e Urowitz<sup>(7)</sup>, e ao menor tempo de doença, 8,3 anos no estudo atual, quando comparado a 13,9 anos no estudo de Sultan *et al.* relatado por Aranow e Ginzler<sup>(5)</sup>. Tanto a idade média ao diagnóstico do LES quanto o tempo de doença são fatores associados ao risco de ocorrência de eventos vasculares<sup>(6)</sup>.

## CONCLUSÃO

Este estudo descreve a freqüência de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em uma amostra significativa de pacientes com LES, sendo o trabalho publicado na literatura nacional com maior casuística. Alguns dos fatores mais freqüentes são modificáveis, como a obesidade, ou controláveis, como a HAS e a dislipidemia. Esclarecimento, tanto para pacientes quanto para médicos envolvidos no tratamento do LES, sobre a importância da aterosclerose como fator de morbidade e mortalidade nesses doentes e a presença desses fatores de risco devem ser preocupações constantes durante o acompanhamento da doença. O impacto da identificação e do tratamento de fatores de risco em pacientes com lúpus para prevenção de eventos cardiovasculares deve ser objeto de novos estudos.

*Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.*

## REFERÊNCIAS

1. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M: Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 42:2682-8, 1999.
2. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Iseberg DA, Rahman A: Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43:924-9, 2004.
3. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44:2331-7, 2001.
4. 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 the Framingham study. *Am J Epidemiol* 145:408-15, 1997.
5. Aranow C, Ginzler EM: Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:166-9, 2000.
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* 93:513-9, 1992.
7. Gladman DD, Urowitz MB: Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 14:223-6, 1987.
8. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN: The cholesterol lowering effect of antimalarials drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 26:325-30, 1999.
9. Souza AWS, Hatta FS, Miranda JF, Sato EI: Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus frequency and associated risk factors. *São Paulo Medical Journal* 123:137-42, 2005.
10. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanes D, Steiner G: Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 48:3159-67, 2003.
11. Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB: Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:672-5, 2000.
12. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G-Jr, et al.: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum* 50:3947-57, 2004.
13. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC: Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 71:291-302, 1992.
14. Costenbader KH, Wright E, Liang MH, Karlson EW: Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 51:983-8, 2004.
15. Urowitz MB, Gladman DD, Fortin PR, et al.: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis: accumulation of atherosclerotic risk factors over 3 years. *Arthritis and Rheumatism* 54:S521, 2006.
16. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults – Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-97, 2001.
17. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN: Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 43:7-12, 2004.
18. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
19. Tam EM, Cohen AS, Fries JF: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982.
20. Gladman DD, Urowitz MD: Systemic Lupus Erythematosus – Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*. 2ª ed. Londres, Fiona Foley, 1998.
21. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiohspholipid syndrome-Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309-11, 1999.
22. Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, 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 Rheum* 39:363-9, 1996.
23. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioral Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Heart Network: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second Joint Task Force of European and the other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 19:1434-503, 1998.
24. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus – American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27:S5-S10, 2004.
25. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 23:1752-60, 1992.
26. Theodoridou A, Bento L, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV: Prevalence and association of an abnormal ankle-brachial in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 62:1199-203, 2003.
27. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renal – Manual prático para profissionais do Sistema Único de Saúde – Caderno de atenção básica – Estimativa de risco global e prevenção. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde – Departamento de Atenção Especializada/Coordenação Geral de Alta Complexidade – Coordenação de Hipertensão e Diabetes, ed., 2006.
28. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-47, 1998.
29. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanes D, et al.: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis: report on the first 852 patients. *Arthritis Rheum* 54:S281, 2006.
30. Sella EMC, Sato EI: Avaliação de fatores de risco coronário e dor torácica em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 42:160-8, 2002.

31. Barreto SM, Passos VMA, Cardoso ARA, Lima-Costa MF: Quantificando o risco de doença coronariana na comunidade de Bambuí. *Arq Bras Cardiol* 81:549-55, 2003.
32. Avalos I, Chung CP, Oeser A, et al.: Decreased insulin sensitivity in systemic lupus erythematosus is associated with inflammation and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 54:S271, 2006.
33. Toloza S, Chandran V, Gladman DD, Ibanes D, Urowitz M: Metabolic Syndrome in SLE: increased prevalence and associations with disease manifestations. *Arthritis Rheum* 54:S434, 2006.
34. Urowitz MB, Gladman DD, Fortin PR, et al.: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis: metabolic syndrome, prevalence and associated factors. *Arthritis Rheum* 54:S282, 2006.
35. Borba EF, Bonfá E: Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipins antibodies. *Lupus* 6:533-9, 1997.
36. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC: Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 26:2137-43, 1999.



APÊNDICE K – Comparação das características de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que participaram do estudo sobre síndrome metabólica e os que não participaram

**Tabela 1** Análise comparativa entre os pacientes que participaram do estudo sobre síndrome metabólica no LES e os que não participaram segundo dados demográficos, Hospital as Clínicas/UFMG, 2008-2009

Característica	N válido*	Participantes (N=162)	Não participantes (N=125)	p**
<b>Cor não branca</b>	263	96 (62,7%)	61 (55,5%)	0,253
<b>Idade (anos) mediana(IIq)</b>	287	39,7 (30,6-47,9)	39,7(32,2-48,2)	0,762
<b>Idade diagnóstico(anos) mediana(IIq)</b>	287	27 (22-35)	28 (21-39)	0,577
<b>Anos escolaridade mediana(IIq)</b>	287	8 (4-11)	8 (4-11)	0,854

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, IIq=intervalo interquartil.

Nota: Os dados dos pacientes que não participaram do estudo foram pesquisados em banco de dados do ambulatório de lúpus do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Dados faltosos são responsáveis pelo número de pacientes incluído na comparação de cada característica.

\*N válido=número de indivíduos que apresentavam os dados disponíveis de acordo com nota acima.

\*\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis contínuas.

**Tabela 2** Análise comparativa entre os pacientes que participaram do estudo sobre síndrome metabólica no LES e os que não participaram segundo dados clínicos e laboratoriais, Hospital das Clínicas/UFMG, 2008-2009

<b>Característica</b>	<b>N válido*</b>	<b>Participantes (N=162) N (%)</b>	<b>Não participantes (N=125) N(%)</b>	<b>p**</b>
<b>Eritema malar</b>	287	68 (54,4)	92 (56,8)	0,720
<b>Úlceras orais</b>	287	57 (35,2)	48 (38,4)	0,622
<b>Lesão Discóide</b>	287	53 (32,7)	35 (28)	0,439
<b>Fotossensibilidade</b>	287	84 (51,9)	58 (46,4)	0,405
<b>Artrite</b>	287	102 (63)	84 (67,2)	0,533
<b>Serosite</b>	287	45 (27,8)	41 (32,8)	0,366
<b>Nefrite</b>	287	91 (56,2)	60 (48)	0,190
<b>Alteração neuropsiquiátrica</b>	287	20 (12,3)	10 (8)	0,250
<b>Alteração hematológica</b>	287	135 (83,3)	99 (79,2)	0,443
<b>FAN positivo</b>	287	162 (100)	121 (96,8)	0,035
<b>Alteração imunológica</b>	287	114 (70,4)	75 (60)	0,079

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, FAN=fator antinuclear.

Os dados dos pacientes que não participaram do estudo foram pesquisados em banco de dados do ambulatório de lúpus do Hospital das Clínicas/UFMG. Dados faltosos são responsáveis pelo número de pacientes incluído na comparação de cada característica.

\*N válido=número de indivíduos que apresentavam os dados disponíveis de acordo com nota acima.

\*\*Comparação realizada utilizando-se o teste  $\chi^2$ -Pearson ou exato de Fisher.

APÊNDICE L – Artigo sobre síndrome metabólica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, versão publicada

## PAPER

# Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics

RW Telles<sup>1</sup>, CCD Lanna<sup>2</sup>, GA Ferreira<sup>2</sup> and AL Ribeiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; <sup>2</sup>Rheumatology Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; and <sup>3</sup>Cardiology and Cardiovascular Surgery Service, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

The objective of this study was to determine the frequency of Metabolic Syndrome (MetS) in patients with SLE and to analyze the association of MetS with traditional risk factors for CHD and lupus characteristics. In this cross-sectional study the frequency of MetS was determined according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III in patients with SLE. The association of MetS with the traditional risk factors for CHD not included in the syndrome definition, and with lupus characteristics was examined. The mean age (sd) of the 162 females patients was 38.8(11.2) years. The frequency of MetS was 32.1%. Abdominal obesity and hypertension were the two most common components of the syndrome (86.5% each) followed by low levels of HDL-cholesterol (84.6%), hypertriglyceridemia (69.2%) and hyperglycemia (15.4%). MetS was significantly associated with older age, family history of CHD, obesity, postmenopausal status, LDL-c  $\geq 100$ mg/dl, and higher Framingham risk score. Lupus characteristics associated with MetS were history of nephrotic proteinuria during follow-up and current cyclophosphamide use, higher modified SLEDAI-2k, higher damage index score (SLICC/ACR), and older age at lupus diagnosis. In the logistic regression analysis, obesity, LDL-c  $\geq 100$ mg/dl, older age at lupus diagnosis, higher damage index and nephrotic proteinuria were independently associated with MetS. We conclude that MetS diagnosis was frequent in patients with lupus. The syndrome was associated not only with traditional risk factors for CHD, confirming the clustering of those risk factors, but also with lupus characteristics. Some of those factors, especially LDL-c  $\geq 100$ mg/dl and age at lupus diagnosis, have been associated with atherosclerosis in lupus patients. *Lupus* (2010) **19**, 803–809.

**Key words:** cardiovascular disease; cardiovascular risk factors; lupus damage; metabolic syndrome; nephrotic proteinuria; systemic lupus erythematosus

## Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a condition characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia (hypertriglyceridemia and/or hypo-high-density-lipoprotein (HDL)-cholesterolemia), high arterial blood pressure and central obesity.<sup>1</sup> Metabolic syndrome, as an entity is controversial but its diagnosis indicates an increased relative risk of diabetes and

cardiovascular events.<sup>2</sup> The identification of risk-factor clustering, which is a real and relatively common phenomenon, emphasizes the need to treat more aggressively those patients with multiple abnormalities, even though individually these abnormalities may be slight.<sup>3</sup> Epidemiological studies have demonstrated the increased prevalence of these abnormalities as a cluster than would be expected if they were together by chance.<sup>1</sup> The MetS provides an early, simple and inexpensive signal of an increased risk of cardiovascular disease and diabetes.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory disease with an increased prevalence of atherosclerosis. Accelerated

Correspondence to: Rosa Weiss Telles, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Email: [rwtelles@uol.com.br](mailto:rwtelles@uol.com.br)

Received 6 April 2009; accepted 14 December 2009

atherosclerosis and premature cardiovascular events have been recognized as an important cause of morbidity and mortality in lupus patients.<sup>4-6</sup> The mechanisms underlying the accelerated atherosclerosis in SLE are not fully understood. Lupus patients have an increased prevalence of traditional cardiovascular risk factors for coronary heart disease (CHD).<sup>7-10</sup> However, even after adjustment for Framingham risk factors, the risk for cardiovascular events is still increased,<sup>5</sup> suggesting the existence of additional factors including lupus characteristics.<sup>11</sup>

MetS is associated with inflammation which is characterized by increased circulation adipocytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6, leptin, resistin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and acute-phase reactants such as C-reactive protein.<sup>12-14</sup> Inflammation may facilitate insulin resistance and impairs endothelium-dependent vasodilatation.<sup>15</sup> Interestingly, high levels of C-reactive protein predicted the presence of MetS in middle-aged men, even after adjustment for baseline cardiovascular risk factors and body mass index.<sup>16</sup> Lupus patients have higher plasma leptin, TNF- $\alpha$  levels, fibrinogen and PAI-1 levels than health controls.<sup>17,18</sup> They also present with high triglycerides and low HDL-cholesterol levels as the most frequent lipid profile abnormality, these levels are aggravated by disease activity.<sup>19</sup> All these abnormalities together link SLE to the metabolic derangements found in MetS patients that can, in turn, be associated with the increased risk of cardiovascular events in lupus patients.

The present study investigates the prevalence of metabolic syndrome and its determinants as well as the association of the syndrome with lupus characteristics and the traditional risk factors for CHD not included in the syndrome definition. The hypothesis of an association of MetS with lupus characteristics, independent of the traditional cardiovascular risk factors, is evaluated.

## Patients and methods

This study has been approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

### Patients

From May 2005 to February 2006, 183 female lupus patients, 18 years of age or older, were invited to participate in a cross-sectional study of cardiovascular disease. All of them fulfilled the ACR lupus classification criteria.<sup>20</sup> Twenty-one patients were excluded

from the initial study because they did not complete the protocol. The final group of 162 female patients evaluated in this study did not differ from the 148 patients of the Rheumatology Service database who have not been included in the study, except for a higher frequency of antinuclear antibody.

### Protocol and definitions

Patients were evaluated using standardized clinical interview, physical examination, and laboratory tests in addition to chart reviews. Patients were classified as having MetS based on the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII), modified to include patients being treated for the abnormalities.<sup>21,22</sup> The NCEP/ATPIII defines the MetS as being present if three or more of the following five criteria are met: central obesity (waist circumference  $>88$  cm in women); hypertriglyceridemia (triglycerides  $\geq 150$  mg/dl); low HDL-cholesterol  $<50$  mg/dl in women; high blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg; and fasting glucose  $\geq 110$  mg/dl. Changing the fasting glucose level to  $>100$  mg/dl did not modified the results of this analysis.<sup>22</sup>

Lupus characteristics were collected. Systemic lupus cumulative damage was measured using the SLICC/ACR damage index.<sup>23</sup> Lupus activity was analyzed using the SLEDAI-2k, modified to exclude the serologic items (anti-DNA antibody and complement level).<sup>24</sup> Prednisone regimen data were registered considering: current dose (mg/day); maximum follow-up dose (mg/day); duration of use; cumulative dose during follow-up (g); and the average daily dose over follow-up (mg/day).

Other traditional risk factors for coronary artery disease not included in the syndrome definition were recorded: age; family history of coronary disease in a first-degree relative (men  $<55$  years and women  $<65$  years); obesity (BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>); postmenopausal status and premature ovarian failure (age  $<40$  years); smoking habit; total cholesterol  $\geq 200$  mg/dl; LDL-cholesterol  $\geq 130$  mg/dl and  $\geq 100$  mg/dl; and Framingham risk score as previously defined.<sup>11,25</sup>

### Statistic

Continuous data were expressed as either mean (SD) or median (interquartile range), whereas categorical variables were expressed as numbers (percentages). Comparisons between patients with and without metabolic syndrome were made using Student's *t*-test and the Mann-Whitney test for continuous variables or Pearson's chi-squared test

**Table 1** Metabolic syndrome variables in female patients with systemic lupus erythematosus

Metabolic syndrome variables	Total patients (n = 162)	With metabolic syndrome (n = 52)	Without metabolic syndrome (n = 110)	p-value <sup>a</sup>	OR (95% CI)
Metabolic syndrome	52 (32.1%)	52 (100%)	0 (0)	–	–
Waist circumference >88 cm	73 (45.1%)	45 (86.5%)	28 (25.5%)	<0.001	18.83 (7.62–46.52)
HDL <50 mg/dl <sup>b</sup>	99 (61.1%)	44 (84.6%)	55 (50.0%)	<0.001	5.50 (2.37–12.75)
Triglycerides ≥150 mg/dl <sup>b</sup>	47 (29.0%)	36 (69.2%)	11 (10.0%)	<0.001	20.25 (8.59–47.72)
SBP/DBP ≥130/85 mmHg <sup>b</sup>	93 (57.4%)	45 (86.5%)	48 (43.6%)	<0.001	8.30 (3.44–20.04)
Fasting glucose ≥110 mg/dl <sup>b</sup>	10 (6.2%)	9 (17.3%)	1 (0.9%)	<0.001	22.81 (2.81–185.54)

<sup>a</sup>Pearson's chi-squared test; <sup>b</sup>Or drug treatment for the risk factor.

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; HDL, high density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure.

and Fisher's exact test for categorical variables; univariate analysis.

To determine which factors were independently associated with MetS, the variables that presented  $p < 0.10$  in the univariate analysis and those values with supposed clinical relevance or previous data in the literature were included in the multivariate logistic regression model.

Statistical analysis was performed using SPSS 12.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, USA). A two-sided  $p$ -value  $< 0.05$  was considered significant.

## Results

### Study population

The mean (SD) age of the 162 lupus women studied was 38.8 (11.2) years. The median (interquartile range) disease and follow-up duration were 102.5 (54.0–159.0) months and 84.0 (52.0–136.0) months, respectively. The median (interquartile range) at SLE diagnosis was 27 (22–35) years. The median (interquartile range) damage index was 1 (0–3), maximum 7, and the modified SLEDAI-2k was 0 (0–4), maximum 18. No patient in the study presented renal disease requiring dialysis.

### Metabolic syndrome

Fifty-two (32.1%; CI 95% = 24.9–39.3%) patients had MetS. Table 1 shows the frequency of the components of the MetS in the entire group studied and the frequency found in the patients with MetS. The most frequent risk factors in patients with MetS were abdominal obesity (86.5%) and high blood pressure (86.5%), followed by low HDL-cholesterol (84.6%), hypertriglyceridemia (69.2%), and hyperglycemia (15.4%). From the entire cohort, no patients were using drugs to treat hypertriglyceridemia, seven (4.3%) were using hypoglycemic drugs (five oral hypoglycemic drugs and two insulin), and 73 (45.1%) were taking antihypertensive medication.

The traditional risk factors for CHD not included in the syndrome definition and significantly associated with MetS were older age ( $p = 0.001$ ), family history of early CHD ( $p = 0.024$ ), postmenopausal status ( $p = 0.026$ ) and premature ovarian failure ( $p = 0.029$ ), high levels of total cholesterol ( $p < 0.001$ ) and LDL-c ( $p < 0.001$ ), obesity ( $p < 0.001$ ), and higher Framingham risk score ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

Lupus characteristics associated with the syndrome were history of nephrotic proteinuria during lupus follow-up ( $p = 0.008$ ), higher modified SLEDAI-2k ( $p = 0.037$ ) and damage index (SLICC/ACR) ( $p < 0.001$ ) and older age at SLE diagnosis ( $p < 0.001$ ) (Table 3). The median (interquartile range) time between the first and the last nephrotic proteinuria to the metabolic syndrome diagnosis (the day of the study visit) were 48.9 (25.2–74.1) months and 32.8 (15.9–67.6) months, respectively. The current use of intravenous cyclophosphamide was the only treatment variable associated to MetS [11 patients (21.2%) with MetS versus 10 patients (9.1%) without MetS;  $p = 0.045$ ]. No association was found between prednisone use and dosage with MetS.

The logistic regression analysis of 162 female patients included the following variables: age, family history for early coronary disease, obesity, LDL-cholesterol  $\geq 100$  mg/dl, postmenopausal status, nephrotic range proteinuria during follow-up, cyclophosphamide use, modified SLEDAI-2k, damage index (SLICC/ACR), and age at lupus diagnosis. In this logistic regression model, LDL-c  $\geq 100$  mg/dl ( $p = 0.007$ ) and obesity ( $p < 0.001$ ) were the two traditional risk factors independently associated with MetS in these lupus patients. A history of lupus nephritis with nephrotic range proteinuria ( $p = 0.025$ ), higher damage index score ( $p = 0.006$ ), and an older age at lupus diagnosis ( $p = 0.007$ ) were associated with the present diagnosis of MetS independent of the traditional risk factors for CHD (Table 4). The logistic regression analysis using a modified damage index

**Table 2** Association between traditional coronary risk factors and metabolic syndrome in female lupus patients, univariate analysis

Traditional risk factors	Total (n = 162)	With metabolic syndrome (n = 52)	Without metabolic syndrome (n = 110)	p-value <sup>a</sup>	OR (CI 95%)
Age (years) <sup>b</sup>	38.8 (11.2)	43.4 (10.9)	36.6 (10.7)	0.001	–
FH	22 (13.8)	12 (23.5)	10 (9.2)	0.024	3.05 (1.22–7.63)
Obesity	35 (21.6)	26 (50.0)	9 (8.2)	<0.001	11.22 (4.69–26.84)
Postmenopausal status	66 (40.7)	28 (53.8)	38 (34.5)	0.026	2.21 (1.13–4.33)
Premature ovarian failure	28 (17.3)	14 (26.9)	14 (12.7)	0.029	2.53 (1.10–5.80)
Smoking	22 (13.6)	6 (11.5)	16 (14.5)	0.636	0.77 (0.28–2.09)
Total cholesterol ≥200 mg/dl	32 (19.8)	22 (42.3)	10 (9.1)	<0.001	7.33 (3.13–17.19)
LDL-c ≥130 mg/dl	30 (18.5)	20 (38.5)	10 (9.1)	<0.001	6.25 (2.65–14.73)
LDL-c ≥100 mg/dl	73 (45.1)	34 (65.4)	39 (35.5)	<0.001	3.44 (1.72–6.87)
Framingham risk score <sup>c</sup>	1 (1–4)	2.5 (1–8)	1 (1–3)	<0.001	–

Data were expressed as number (%) except when indicated.

<sup>a</sup>Pearson chi-squared test, Fisher's exact test, Mann–Whitney test, Student's *t*-test as appropriated; <sup>b</sup>mean (SD); <sup>c</sup>median (interquartile range). Abbreviations: FH, family history of coronary heart disease; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol.

**Table 3** Association between lupus characteristics and metabolic syndrome in female lupus patients, univariate analysis

Lupus-related characteristics during disease follow-up	Total (n = 162)	With metabolic syndrome (n = 52)	Without metabolic syndrome (n = 110)	p-value <sup>a</sup>	OR (CI 95%)
Mucocutaneous manifestations	132 (81.5)	44 (84.6)	88 (80)	0.525	1.38 (0.57–3.34)
Arthritis	104 (64.2)	32 (61.5)	72 (65.5)	0.726	0.84 (0.43–1.67)
Serositis	50 (30.9)	16 (30.8)	34 (30.9)	1.000	0.99 (0.49–2.03)
Nephritis	57 (59.9)	34 (65.4)	63 (57.3)	0.392	1.41 (0.71–2.80)
Nephrotic proteinuria (follow-up)	35 (21.6)	18 (34.6)	17 (15.5)	0.008	2.90 (1.34–6.26)
Nephrotic proteinuria (current)	4 (2.5)	3 (5.8)	1 (0.9)	0.098	6.67 (0.68–65.78)
Neuropsychiatric disorders	25 (15.4)	8 (15.4)	17 (15.5)	1.000	0.99 (0.40–2.48)
Hematologic abnormalities	144 (88.9)	47 (90.4)	97 (88.2)	0.793	1.26 (0.42–3.74)
Hemolytic anemia	27 (16.7)	7 (13.5)	20 (18.2)	0.507	0.7 (0.28–1.78)
Leuko-/lymphopenia	141 (87)	44 (88.5)	95 (86.4)	0.806	1.21 (0.44–3.32)
Thrombocytopenia	24 (14.8)	6 (11.5)	18 (16.4)	0.485	0.67 (0.25–1.79)
Positive ANA	162 (100)	52 (100)	110 (52)	–	–
Antibody to dsDNA <sup>c</sup>	76 (47.2)	21 (40.4)	55 (50.5)	0.152	0.67 (0.34–1.30)
Antibody to Sm <sup>c</sup>	43 (27)	16 (31.4)	27 (25)	0.446	1.37 (0.66–2.86)
False positive VDRL <sup>c</sup>	13 (8.1)	5 (9.8)	8 (7.3)	0.757	1.39 (0.43–4.47)
Positive LA	22 (13.6)	6 (11.5)	16 (14.5)	0.636	0.77 (0.28–2.09)
Positive aCL <sup>d</sup>	38 (23.8)	13 (25.5)	25 (22.9)	0.842	1.15 (0.53–2.49)
Modified SLEDAI-2k <sup>b</sup>	0 (0–4)	2 (0–4)	0 (0–2)	0.037	–
Modified SLEDAI-2k > 4	48 (29.6)	22 (42.3)	26 (23.6)	0.018	2.37 (1.17–4.79)
Damage Index (SLICC/ACR) <sup>b</sup>	1 (0–3)	2 (1–4)	1 (0–2)	<0.001	–
Age at diagnosis (years) <sup>b</sup>	27 (22–35)	30.5 (25–38.5)	25.5 (21.0–33.0)	0.001	–
Disease duration (months) <sup>b</sup>	102.5 (54–159)	104 (61.5–168)	100 (48–152)	0.311	–
Disease follow-up (months) <sup>b</sup>	84 (52–136)	91.5 (59–145)	75 (46–128)	0.129	–

Data expressed as number (%) except when indicated. <sup>a</sup>Pearson chi-squared test, Fisher's exact test, Mann–Whitney test, Student's *t*-test as appropriated; <sup>b</sup>median (interquartile range); <sup>c</sup>Not done in one patient; <sup>d</sup>Not done in two patients; <sup>e</sup>Not done in three patients.

score excluding conditions possibly associated with atherosclerosis (angina and coronary bypass, myocardial infarction, stroke and claudication) did not change the final model (data not shown).

## Discussion

In this study 52 (32.1%) lupus patients presented with metabolic syndrome (MetS) according to the

modified NCEP/ATPIII criteria. This frequency is higher than the one described by Azevedo *et al.* in another set of Brazilian lupus patients (20.0%).<sup>26</sup> Those authors excluded patients with diabetes and nephrotic syndrome from their analysis, which could explain this difference.

The frequency of MetS found in our study is also higher than the frequency found in lupus patients in Mexico (16.7%),<sup>27</sup> in Argentina (28.6%),<sup>28</sup> in The Netherlands (16%),<sup>29</sup> and also in the USA



**Table 4** Association between traditional risk factors and lupus characteristics and metabolic syndrome in 162 female lupus patients, logistic regression analysis

Variables	B	OR	CI (95%)	p-value
Obesity	2.669	14.430	4.905–42.450	<0.001
LDL-cholesterol $\geq 100$ mg/dl	1.254	3.504	1.418–8.662	0.007
Nephrotic proteinuria (follow-up)	1.214	3.368	1.165–9.733	0.025
Damage Index (SLICC/ACR)	0.353	1.424	1.107–1.831	0.006
Age at lupus diagnosis	0.063	1.065	1.017–1.114	0.007

Adjusted for age, family history for early coronary disease, postmenopausal status, disease activity (modified SLEDAI-2k), current cyclophosphamide use.

Classification table: percentage correct with MetS=65.4, without MetS=90.0, overall=82.7. Cox and Snell  $r^2=0.349$ ; Nagelkerke  $r^2=0.488$ .

Abbreviations: B, backward stepwise; OR, overall model fit; omnibus chi-squared test = 69.578; df = 5,  $p < 0.001$ .

(29.4%),<sup>15</sup> even though these patients had very similar mean ages: 37 years, 37.2 years, 39 years, and 40 years, respectively. Negron *et al.* studied MetS in 204 lupus patients in Puerto Rico, mean (SD) age at study visit 43.6 years,<sup>14</sup> and diagnosed the syndrome in 78 (38.2%) patients. It is important to note that social class is associated with the prevalence of all the five risk factors that define the syndrome and it has already been observed that the prevalence of MetS is higher among the poorest.<sup>14,27,30</sup> In female lupus patients, MetS has been associated with lower income and government health insurance.<sup>14,27</sup> This finding could explain the lower frequency of MetS found in the USA and The Netherlands compared with Puerto Rico and Brazil. Also, susceptibility factors to the syndrome include adipose tissue disorder (typically manifested as abdominal obesity), genetic and racial factors, aging, endocrine disorders, lifestyle, and diet habits.<sup>3</sup> Altogether, these factors could contribute to the differences found in MetS frequency among all mentioned studies.

Patients with MetS carry a higher risk of atherosclerosis and diabetes. Analysis from the Framingham Offspring Cohort showed age-adjusted relative risk for cardiovascular disease, coronary heart disease and type 2 diabetes of 2.1, 1.5 and 6.9 for women,<sup>1</sup> respectively. Moreover, Girman *et al.* showed that the increased event rate in subjects with MetS remained significant after adjustment for the Framingham 10-year risk, suggesting that the syndrome carries an additional risk not captured by the Framingham risk scoring.<sup>31</sup> Even more, in the European DECODE study,<sup>32</sup> in men at low risk (estimated 10-year risk of cardiovascular mortality under 5%) MetS had

a relative risk of cardiovascular mortality of 2.5 (1.2–5.0). For women there were fewer cardiovascular events and the diagnosis of MetS had no statistical association with cardiovascular death. This observation may be important, especially in lupus women, as the frequency of cardiovascular events is far higher than that of the general female population, even though the Framingham risk score is low in most of them.<sup>15</sup> Again, the Framingham risk scoring model does not adequately predict the risk of clinical<sup>5</sup> and subclinical<sup>33</sup> atherosclerosis in lupus patients and the use of MetS concept can help to better classify those women as at risk for cardiovascular disease. Whether MetS will have predictive value in these patients has to be elucidated.

We found that, beyond the clustering of the risk factor that comprises the syndrome, MetS is also associated with other traditional risk factors for CHD, mainly obesity and LDL-c  $\geq 100$  mg/dl. The latter is especially important as this is the target level that has been proposed for lupus patients and it is associated with subclinical atherosclerosis in these patients.<sup>11, 25</sup> These findings reinforce the idea of risk factor clustering in lupus patients and health professionals who take care of these patients should be aware of this fact.

We found no association of prednisone use and MetS, in accordance with other authors.<sup>15,27</sup> It is well known that glucocorticoids have deleterious side effects with regards to cardiovascular risk and MetS components. Glucocorticoids promote hypertriglyceridemia and insulin resistance and are associated with a higher cholesterol plasma level, higher blood pressure and weight change in lupus patients.<sup>34,35</sup> The use of prednisone  $>10$  mg/day and intravenous methylprednisolone has been previously associated to MetS diagnosis and components in lupus patients.<sup>14,29</sup> However, higher doses of prednisone and intravenous methylprednisolone could be reflective of disease activity and lupus severity.<sup>14,35</sup> As steroids are employed for their anti-inflammatory properties in SLE they may in part be beneficial, making this issue complex and unresolved.<sup>17</sup>

It is well known that the nephrotic syndrome is characterized by dyslipidemia and, in lupus patients, it is associated with more severe disease and inflammatory activity. The patients with severe nephritis are frequently treated with high-dose prednisone, or its equivalent, and intravenous cyclophosphamide. Thus, the association found in univariate analysis of intravenous cyclophosphamide use and MetS could be just a result of the association of nephrotic proteinuria with MetS.



In fact, in the logistic model, the history of proteinuria  $\geq 3.5$  g/24 h was a stronger and independently variable associated to MetS. It is interesting to note that nephrotic proteinuria is associated with MetS even after the patients failed to present nephrotic proteinuria (Table 3). This investigation is a cross-sectional study and no inferences about causality can be made, although our data suggest that we should pay special attention to patients with severe lupus nephritis regarding MetS.

The severity and persistence of lupus activity and its treatment are important determinants of lupus damage measured by SLICC/ACR damage index (SDI). As MetS could be influenced by these same factors, the association of MetS and SDI found in the present study and in the study by Bellomio *et al.* is not surprising.<sup>28</sup> If the diagnosis of MetS is to have a prognostic value, as the SDI has, is a matter for future prospective studies.

Our study has some limitations. First, as cited above, this investigation was a cross-sectional study and to answer some of the questions we may need a prospective study. Second, due to the lack of a control group we could not investigate if lupus itself is related to the high frequency of MetS found in our study. Finally, only one definition of MetS was used, the NCEP/ATPIII one, modified to include treatment. In the literature we can find several definitions for MetS. The differences between these are essentially the thresholds for the parameters to define a syndrome abnormality, the number of abnormalities before the syndrome is deemed present, and whether there is a compulsory abnormality that is required to be present. Reaven's arguments were centered on insulin resistance, and the definitions proposed by the World Health Organization (WHO), the International Diabetes Federation (IDF) and the European Group for the study of Insulin resistance (EGIR) have taken this situation into account.<sup>36</sup> Unfortunately, we did not measure plasma insulin (one of the requirements for the WHO definition) and we chose the most frequently used definition in lupus studies. It is obvious that different definitions may lead to different frequencies of the syndrome. However, Chung *et al.* defined MetS in lupus patients using the WHO and the NCEP/ATPIII definitions and found a very similar frequency of the syndrome (44.1% and 48.0%, respectively).<sup>15</sup> The most recent diagnostic criteria proposed by the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) in 2005,<sup>22</sup> included the treatment for the abnormalities (which we used) and the lower threshold for fasting glucose ( $>100$  mg/dl), which did not change

the frequency of MetS in our patients (data not shown).

In summary, this study showed that female lupus patients have a high frequency of MetS. The syndrome was associated not only with traditional risk factors, confirming the clustering of risk factors for CHD, but also with lupus characteristics. The predictive value of cardiovascular events and diabetes mellitus of MetS in SLE has yet to be demonstrated.

## Acknowledgements

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declared no conflicts of interest.

## References

- 1 Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33: 405–413.
- 2 Alberti KGM, Zimmet PZ. Should we dump the metabolic syndrome? *Brit Med J* 2008; 336: 640–641.
- 3 Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–636.
- 4 Bruce IN. "Not only ... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005; 44: 1492–1502.
- 5 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–2337.
- 6 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 the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–415.
- 7 Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanes D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159–3167.
- 8 Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992; 71: 291–302.
- 9 Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Carvalho MAP, Ribeiro AL. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reum* 2007; 47: 165–172.
- 10 Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, *et al.* Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort registry to study risk factors for atherosclerosis: report on the first 852 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: S281.
- 11 Telles RW, Lanna CCD, Ferreira G, Souza AJ, Navarro TP, Ribeiro AL. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. *Lupus* 2008; 17: 105–113.
- 12 Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093–1100.
- 13 Miranda PJ, De-Fronzo, RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149: 33–45.

- 14 Negrón AM, Molina MJ, Mayor AM, Rodríguez VE, Vilá LM. Factors associated with metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Puerto Rico. *Lupus* 2008; 17: 348–354.
- 15 Chung CP, Avalos I, Oeser A, *et al.* High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 208–214.
- 16 Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssönen K, *et al.* C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004; 46: 1403–1410.
- 17 El-Magadami M, Ahmad Y, Turkie W, *et al.* Hyperinsulinemia, Insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 50–56.
- 18 Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, *et al.* Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545–1552.
- 19 Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipins antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533–539.
- 20 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 21 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: 2486–2497.
- 22 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome – an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
- 23 Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, *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 Rheum* 1996; 39: 363–369.
- 24 Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 12: 2682–2688.
- 25 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology* 2004; 43: 7–12.
- 26 Azevedo GZ, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1542.
- 27 Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 74–77.
- 28 Bellomio V, Spindler A, Lucero E, *et al.* Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 1019–1025.
- 29 Bultink IEM, Turkstra F, Diamant M, Dijmans BAC, Voskuyl E. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 32–38.
- 30 Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol* 2008; 129: 259–265.
- 31 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, *et al.* The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136–141.
- 32 DECODE Study Group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? The DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 192–199.
- 33 Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 562–569.
- 34 Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137–2143.
- 35 Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9: 170–175.
- 36 Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33: 405–413.

## ANEXOS

### ANEXO A – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Parecer nº. ETIC 274/08**

**Interessado(a): Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro**  
**Departamento de Aparelho Locomotor**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 18 de agosto de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico: progressão de alterações ateroscleróticas em carótidas, análise em três anos**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B – Carta da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das  
Clínicas/UFMG



**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Hospital das Clínicas**  
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

**UFMG**

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2008.

**PROCESSO Nº 042/08**

**TÍTULO: “ATEROSCLEROSE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
PROGRESSÃO DE ALTERAÇÕES ATROSCLERÓTICAS EM CARÓTIDA,  
ANÁLISE EM TRÊS ANOS”**

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 18/08/2008, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

  
PROF. HENRIQUE VITOR LEITE  
Diretor da DEPE/HC-UFMG

À Sr<sup>a</sup>.  
Rosa Weiss Telles  
Dpto. Reumatologia  
Faculdade de Farmácia da UFMG

ANEXO C – Critério de classificação para lúpus eritematoso sistêmico do  
Colégio Americano de Reumatologia

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
<b>Eritema malar</b>	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares e que tende a respeitar as pregas nasolabiais.
<b>Lesão Discóide</b>	Placas eritematosas sobrelevadas, com descamação queratótica e obstrução folicular; cicatrização atrófica pode ocorrer em lesões antigas.
<b>Fotossensibilidade</b>	Exantema cutâneo, resultado de reação anormal da pele à luz solar, relatado por paciente ou observado por médico.
<b>Úlceração mucosa</b>	Úlceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por médico.
<b>Artrite não erosiva</b>	Artrite envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame articulares.
<b>Serosite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pleurite: história convincente de dor pleurítica ou atrito pleural auscultado por médico ou evidência de derrame pleural OU</li> <li>b) Pericardite: documentada por ECG, presença de atrito pericárdico ou evidência de derrame pericárdico.</li> </ul>
<b>Nefrite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Proteinúria persistente &gt;0,5g/d ou &gt;3+ OU</li> <li>b) Cilindros celulares: granuloso, hemáticos ou mistos.</li> </ul>
<b>Alteração neurológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Convulsões: na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbios metabólicos OU</li> <li>b) Psicose: na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbio metabólico.</li> </ul>
<b>Alterações hematológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Anemia hemolítica: com reticulocitose OU</li> <li>b) Leucopenia: &lt;4.000/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões OU</li> <li>c) Linfopenia: &lt;1.500/mm<sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões OU</li> <li>d) Plaquetopenia: &lt;1150.000/mm<sup>3</sup>; na ausência de drogas como causa.</li> </ul>

<b>Alterações imunológicas</b>	<p>a) Anticorpos anti-DNA nativo em títulos anormais OU</p> <p>b) Anticorpos anti-Sm positivo OU</p> <p>c) Anticorpos antifosfolípidos baseados em: nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina, frações IgM ou IgG, ou teste positivo para anticoagulante lúpico, utilizando método padrão, ou prova sorológica falsamente positiva para sífilis por pelo menos 6 meses e confirmada pela reação com o antígeno treponêmico ou hemaglutinação passiva, utilizando hemácias recobertas com antígenos treponêmicos.</p>
<b>Anticorpo antinuclear</b>	<p>Título anormal de anticorpo antinúcleo por imunofluorescência ou por teste equivalente, em qualquer fase e na ausência de drogas que causam síndrome de “lúpus induzido por drogas”.</p>

**A propósito de se identificar pacientes com LES para estudos clínicos, deve-se ter 4 ou mais dos 11 critérios, de forma seriada ou simultânea, durante qualquer intervalo da observação.**

## ANEXO D – Critério de Sapporo para síndrome do anticorpo antifosfolípide

### CRITÉRIOS CLÍNICOS

1. **Trombose Vascular:** Um ou mais episódios clínicos de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos, em qualquer tecido ou órgão. A trombose deve ser confirmada por imagem, doppler ou histologia, com exceção da trombose venosa superficial. Em relação à confirmação histopatológica, a trombose deve estar presente sem evidência de inflamação vascular.
2. **Morbidade Gestacional:**
  - a) Uma ou mais morte inexplicada de feto morfológicamente normal, com idade gestacional maior ou igual a 10 semanas, com morfologia fetal normal documentada por ultrassonografia ou exame direto do feto.
  - b) Um ou mais partos prematuros de neonato morfológicamente normal com idade gestacional menor ou igual a 34 semanas secundário a doença hipertensiva específica da gravidez ou insuficiência placentária grave.
  - c) Três ou mais abortos inexplicados e consecutivos, com idade gestacional menor que 10 semanas, com causas anatômicas, genéticas ou hormonais excluídas.

### CRITÉRIOS LABORATORIAIS

1. **Anticardiolipina:** da classe IgG e/ou IgM, presentes em títulos moderados a altos, em 2 ou mais ocasiões, separadas por, no mínimo, 6 semanas, medido por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) padronizado para anticorpos com dependência de anti  $\beta$ 2-glicoproteína I.
2. **Anticoagulante lúpico:** presente no plasma em, pelo menos, duas ocasiões diferentes separadas por, no mínimo, 6 semanas, detectados segundo as orientações da *International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid-Dependent Antibodies)*, seguindo os seguintes passos:
  - a) Prolongamento da coagulação dependente de fosfolípide demonstrada em um teste de screening, por exemplo, PTTa (tempo de tromboplastina parcial ativada), TCK (teste de

coagulação pelo kaolin), TdvvR (tempo de diluição do veneno da víbora de Russel), tempo de diluição da protrombina, tempo de Textarin.

- b) Falência em corrigir o tempo de coagulação prolongado no teste de screening ao se misturar plasma normal pobre em plaquetas.
- c) Redução ou correção do tempo de coagulação prolongado do teste de screening ao se adicionar fosfolípide em excesso.
- d) Exclusão de outras coagulopatias, por exemplo, presença de inibidor de fator VIII e heparina.

**Diagnóstico definitivo de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide é considerado presente quando pelo menos um critério clínico e um laboratorial estiverem presentes.**



ANEXO E – Questionário para cálculo do índice de dano segundo proposto pelo  
*Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of  
 Rheumatology (SLICC/ACR)*

<b>ITEM</b>	<b>ESCORE</b>
<b>1. Alteração Ocular – qualquer olho, avaliação clínica</b>	
a) Catarata	1
b) Lesão retiniana <i>ou</i> atrofia ótica	1
<b>2. Alteração Neuropsiquiátrica</b>	
a) Alteração cognitiva (ex. déficit de memória, dificuldade de cálculo, baixa concentração, dificuldade de falar ou escrever) <i>ou</i> psicose	1
b) Convulsão necessitando de terapia por 6 meses	1
c) Acidente vascular cerebral em qualquer momento (escore 2 se >1)	1 (2)
d) Neuropatia periférica ou craniana (excluir ótica)	1
e) Mielite transversa	1
<b>3. Alteração Renal</b>	
a) Ritmo de filtração glomerular estimado ou medido <50%	1
b) Proteinúria $\geq 3,5$ mg/24hs <i>ou</i>	1
c) Insuficiência renal crônica terminal (diálise ou transplante)	3
<b>4. Alteração Pulmonar</b>	
a) Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou hiperfonese de segunda bulha)	1
b) Fibrose pulmonar (exame físico ou radiografia)	1
c) Pulmão retraído (radiografia)	1
d) Fibrose pleural (radiografia)	1
e) Infarto pulmonar (radiografia)	1

**5. Alteração Cardiovascular**

- |   |       |
|---|-------|
| a) Angina <i>ou bypass</i> coronariano                  | 1     |
| b) Infarto do miocárdio (escore 2 se >1)                | 1 (2) |
| c) Miocardiopatia (disfunção ventricular)               | 1     |
| d) Doença valvular (sopro diastólico ou sistólico >3/6) | 1     |
| e) Pericardite por 6 meses <i>ou</i> pericardiectomia   | 1     |

**6. Doença Vascular Periférica**

- |  |       |
|--|-------|
| a) Claudicação por 6 meses   | 1     |
| b) Perda tecidual pequena (polpa)  | 1     |
| c) Perda tecidual significativa (ex. perda digital ou membro) (escore 2 se >1 local) | 1 (2) |
| d) Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa                             | 1     |

**7. Alteração Gastrointestinal**

- |  |       |
|--|-------|
| a) Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar, por qualquer causa (escore 2 se >1 local) | 1 (2) |
| b) Insuficiência mesentérica   | 1     |
| c) Peritonite crônica  | 1     |
| d) Estenose <i>ou</i> cirurgia do trato gastrointestinal superior em qualquer momento  | 1     |

**8. Lesão Musculoesquelética**

- |   |       |
|---|-------|
| a) Atrofia ou fraqueza muscular   | 1     |
| b) Artrite erosiva ou deformante (inclusive deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular) | 1     |
| c) Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)                     | 1     |
| d) Necrose avascular (escore 2 se >1)   | 1 (2) |
| e) Osteomielite   | 1     |

**9. Lesão de Pele**

a) Alopecia crônica cicatricial	1
b) Cicatriz extensa em outro local além de couro cabeludo e polpa digital	1
c) Ulceração cutânea (excluindo trombose) por >6 meses	1
<b>10. Falência Gonadal Prematura</b> (antes dos 40 anos de idade)	1
<b>11. Diabetes Melito</b> (independente de tratamento)	1
<b>12. Malignidade</b> (excluindo displasia) (score 2 se >1 local)	1 (2)

\* **Dano**, segundo proposição do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), definido como alterações irreversíveis não relacionada à inflamação ativa, ocorrendo a partir do início do LES, avaliada por abordagem clínica e presente por, pelo menos, 6 meses. Episódios repetidos devem ocorrer após no mínimo 6 meses para score 2. A mesma lesão não pode ser considerada 2 vezes.

ANEXO F – Formulário para cálculo do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, SLEDAI-2k

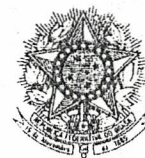
<b>PESO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
8	<b>Convulsão</b>	Início recente. Excluído causas metabólicas, infecciosas ou por drogas
8	<b>Psicose</b>	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	<b>Síndrome cerebral orgânica</b>	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	<b>Distúrbio visual</b>	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudado seroso ou hemorragia na coróide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	<b>Par craniano</b>	Início de neuropatia sensorial ou motora.
8	<b>Cefaléia lúpica</b>	Cefaléia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	<b>AVC</b>	AVC novo. Exclui aterosclerose.

8	<b>Vasculite</b>	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	<b>Artrite</b>	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	<b>Miosite</b>	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	<b>Cilindrúria</b>	Granular hemático ou celular de hemácias
4	<b>Hematúria</b>	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	<b>Piúria</b>	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção.
4	<b>Proteinúria</b>	>0,5 mg/24hs
2	<b>Erupção cutânea</b>	Erupção cutânea com sinais de inflamação.
2	<b>Alopécia</b>	Queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	<b>Úlcera mucosa</b>	Úlceras orais ou nasais.
2	<b>Pleurite</b>	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	<b>Pericardite</b>	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	<b>Complemento</b>	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	<b>Aumento de anti-DNA</b>	>25% do título de anti-DNA ou valor acima do normal para referência do laboratório
1	<b>Febre</b>	>38°C. Excluir infecção.
1	<b>Trombocitopenia</b>	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup>
1	<b>Leucopenia</b>	< 3.000 leucócitos/mm <sup>3</sup> . Excluir drogas.



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

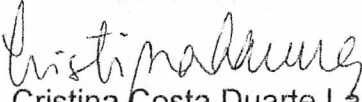
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

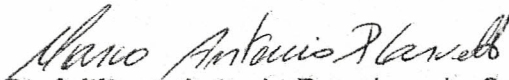



DECLARAÇÃO

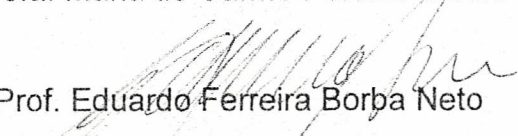
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Cristina Costa Duarte Lanna, Marco Antonio Parreiras de Carvalho, Maria do Carmo Pereira Nunes, Eduardo Ferreira Borba Neto e Bruno Caramelli, aprovou a defesa de tese intitulada: **“ESTUDO SOBRE A PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA, A MORTALIDADE E A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO”**, apresentada pela doutoranda **ROSA WEISS TELLES**, para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 25 de outubro de 2010.

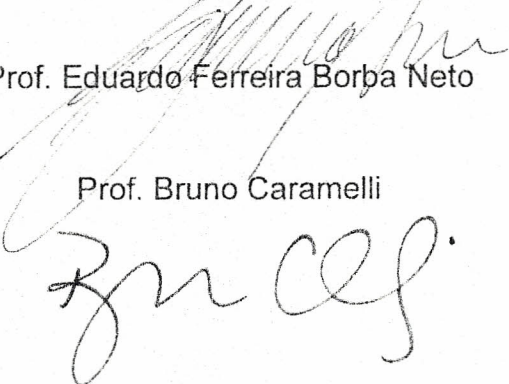
  
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro  
Orientador

  
Profa. Cristina Costa Duarte Lanna  
Coorientadora

  
Prof. Marco Antonio Parreiras de Carvalho

  
Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

  
Prof. Eduardo Ferreira Borba Neto

  
Prof. Bruno Caramelli

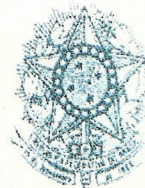




UFMG

FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **ROSA WEISS TELLES**, nº de registro 2008685564. Às quatorze horas do dia **vinte e cinco dias do mês de outubro de 2010**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese aprovada pelo Colegiado do Programa em reunião para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"ESTUDO SOBRE A PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA, A MORTALIDADE E A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/ Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Profa. Cristina Costa Duarte Lanna/Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Marco Antonio Parreiras de Carvalho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Eduardo Ferreira Borba Neto	Instituição: USP	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Bruno Caramelli	Instituição: USP	Indicação: <u>aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada aprovada.  
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de outubro de 2010.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro [assinatura]

Profa. Cristina Costa Duarte Lanna [assinatura]

Prof. Marco Antonio Parreiras de Carvalho [assinatura]

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes [assinatura]

Prof. Eduardo Ferreira Borba Neto [assinatura]

Prof. Bruno Caramelli [assinatura]

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari /Coordenadora [assinatura]

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Coord. PG em Ciências Aplicadas à  
Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina / UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

**CONFERE COM O ORIGINAL**  
Centro de Pós-Graduação [assinatura]