

Rosa Weiss Telles

**Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico: fatores de
risco para doença arterial coronariana e alterações
ateroscleróticas ultra-sonográficas em carótidas**

Belo Horizonte

2007

Rosa Weiss Telles

**Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico: fatores de
risco para doença arterial coronariana e alterações
ateroscleróticas ultra-sonográficas em carótidas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

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

Belo Horizonte

2007

T274a

Telles, Rosa Weiss.

Aterosclerose no lúpus eritematoso sistêmico [manuscrito]: fatores de risco para doença arterial coronariana e alterações ateroscleróticas ultra-sonográficas em carótidas / Rosa Weiss Telles. – 2007.

151 f. : il. Color., p&b, fots., grafs., tabs.

Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Co-orientadora: Cristina Costa Duarte Lanna.

Área de concentração: Cardiologia e Reumatologia.

Linha de pesquisa: Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Inclui bibliografia.

Apêndices: f. 87-138.

Anexos: f. 139-149.

1. Lúpus eritematoso sistêmico – Teses. 2. Doenças cardiovasculares – Teses. 3. Aterosclerose – Teses. 4. Arteriosclerose coronária – Teses. 5. Artérias coronárias – Doenças – Teses. 6. Fatores de risco – Teses. 7. Ultra-sonografia – Teses. 8. Doenças das artérias carótidas – Teses. 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 Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-reitor: Professor Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Professor Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Coordenador: Professor Carlos Faria Santos Amaral

Representantes Docentes:

Professora Maria da Consolação Vieira Moreira

Professor Antonio Carlos Martins Guedes

Professor Nilton Alves de Rezende

Professor Marcus Vinicius Melo Andrade

Professora Suely Meireles Rezende

Representante Discente:

Elizabete Rosária de Miranda

**Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico: fatores de risco para doença
arterial coronariana e alterações ateroscleróticas ultra-sonográficas em
carótidas**

Programa de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Faculdade de Medicina – UFMG

Profa. Dra. Emília Inoue Sato
Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral
Faculdade de Medicina – UFMG

Profa. Dra. Cristina C D Lanna
Faculdade de Medicina - UFMG

***Ao Rodrigo, meu amor e companheiro, minha sorte, meu
presente da vida!***

“(...) um menino nasceu – o mundo tornou a começar!...”

João Guimarães Rosa

AGRADECIMENTOS

“A vida inventa! A gente principia as coisas, no não saber por que, e desde aí perde o poder de continuação – porque a vida é mutirão de todos, por todos remexida e temperada.”

João Guimarães Rosa

Ao orientador, **Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro**, pela dedicação à pesquisa e pela contribuição inestimável para realização deste trabalho, pelas orientações e constante incentivo.

À co-orientadora, **Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna**, pela objetividade e tranquilidade demonstrada durante os momentos de dificuldade e pelo exemplo profissional e pessoal.

À **Dra. Gilda Aparecida Ferreira**, pelo enorme incentivo, desde o início, para elaboração, realização e conclusão deste trabalho e por ter estado por perto nos momentos de maior dificuldade, e também de grande alegria!

Ao **Prof. Dr. Marco Antonio Parreiras de Carvalho**, coordenador do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, pela oportunidade de participar desta grande família, pelo exemplo de atendimento aos pacientes e pelo apoio indispensável à concretização deste projeto.

Ao **Adriano José de Souza e Dr. Túlio Pinho Navarro**, pela realização da ultra-sonografia em carótidas dos pacientes participantes do estudo.

À **Neusa**, nossa “chefe”, por sua dedicação e paciência.

Aos residentes em reumatologia, em especial à **Rita de Cássia Correa Miguel**, e às acadêmicas **Adriana Ribeiro da Silva** e **Daniela Uebelhart Bresser** pela colaboração na coleta de dados.

À colega de especialidade **Fabiana de Miranda Moura** por sua ajuda inestimável nos momentos finais.

Aos **pacientes** com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas que participaram deste trabalho.

À **família “trololó”**, pelo exemplo de trabalho duro, dignidade, honestidade, liberdade e alegria. Enfim, pelo jeito de olhar o mundo, pela vida boa.

“Serras que se vão saindo, para destapar outras serras. Tem de todas as coisas. Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas.”

João Guimarães Rosa

“(…) mas isto de mentir e dizer a verdade tem muito que se lhe diga, (…) porque, se ao tempo dermos tempo bastante, sempre o dia chega em que a verdade se tornará mentira e a mentira se fará verdade.”

José Saramago

***“Quarenta anos: não quero faca nem queijo.
Quero a fome.”***

Adélia Prado

RESUMO

Introdução: Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam frequência aumentada de aterosclerose clinicamente manifesta e, também, de aterosclerose subclínica. Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e características do próprio lúpus parecem estar associados à aterosclerose nesses indivíduos. **Objetivos:** Determinar a frequência da doença cardiovascular 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. Determinar a frequência de placa aterosclerótica e a espessura média-intimal (EMI) da parede de carótidas nesses pacientes, avaliando a associação entre alterações ateroscleróticas subclínicas, os fatores de risco tradicionais e características do LES. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal. Foram incluídos consecutivamente pacientes que preenchiam os critérios de classificação para LES, segundo o Colégio Americano de Reumatologia, e maiores de 18 anos. A pesquisa de doença cardiovascular aterosclerótica, fatores de risco tradicionais e manifestações clínico-laboratoriais e de tratamento do lúpus foram realizadas por revisão em prontuários e entrevista e exame físico com os pacientes. A pesquisa de placa aterosclerótica e a medida da EMI foram realizadas pela ultrassonografia. **Resultados:** Foram avaliados 172 pacientes (mulheres: 95,9%, cor não branca: 64,5%), com média de idade de 38,5 anos (desvio padrão: 11,2 anos). Identificou-se doença cardiovascular em oito pacientes (4,7%), com onze diagnósticos diferentes. Três apresentaram evento coronariano, três acidente vascular cerebral isquêmico e cinco doença arterial periférica. O fator de risco mais freqüente foi hipertensão arterial sistêmica (48,8% dos indivíduos estudados), seguido pela dislipidemia em 70 pacientes (40,7%) e hipertrigliceridemia em 51

(29,7%). O colesterol de baixa densidade (c-LDL) ≥ 100 mg/dl foi encontrado em 77 (44,8%) pacientes. Dentre as 165 pacientes do sexo feminino, 67 (40,6%) encontravam-se na pós-menopausa, sendo que 43,3% tiveram o diagnóstico de menopausa precoce. A frequência de placas ateroscleróticas foi de 9,3%. A mediana da EMI foi 0,60mm (intervalo interquartil: 0,54–0,71mm). Houve associação significativa ($p < 0,05$) entre placa e idade, história familiar, c-LDL > 100 mg/dl, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, menopausa, número de fatores de risco e escore de Framingham, idade ao diagnóstico, tempo de doença, manifestações mucocutâneas e tempo de uso da prednisona. Diagnóstico de nefrite, uso de imunossupressores, metilprednisolona endovenosa em pulso e maior dose média de prednisona associaram-se à ausência de placas, análise univariada. Tabagismo ($p = 0,004$), c-LDL > 100 mgdl ($p = 0,044$), escore de Framingham ($p = 0,006$) e ausência de uso de imunossupressores ($p = 0,032$) associaram-se de forma independente à presença de placa aterosclerótica. Houve correlação independente entre EMI e idade ($p < 0,001$) e tempo de uso de prednisona ($p = 0,020$).

Conclusões: Doença cardiovascular manifesta foi encontrada em baixa frequência na amostra de pacientes estudados. Aproximadamente 74% dos pacientes apresentavam algum fator de risco tradicional para doença arterial coronariana, sendo a hipertensão arterial sistêmica o fator de risco mais freqüente. O presente sugere que os níveis de c-LDL deveriam ser mantidos abaixo de 100mg/dl e que a imunossupressão está associada à menor chance de aparecimento de aterosclerose em carótidas nesses indivíduos.

Palavras chave: lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, doença cardiovascular manifesta, fatores de risco para doença arterial coronariana, ultra-sonografia de carótidas.

ABSTRACT

Introduction: Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a high frequency of cardiovascular disease and subclinic atherosclerosis. The pathogenesis of atherosclerosis in SLE is not completely understood. SLE-related factors may be associated with traditional risk factors for coronary disease. **Objective:** To determine the frequency of cardiovascular disease and traditional risk factors in patients with SLE at Rheumatology Division of Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. To determine the frequency of carotid plaque and intima-media thickness (IMT) and to evaluate their association with risk factors for coronary artery disease and lupus-specific variables. **Methods:** This is an observational cross-sectional study. Patients 18 years-old or older who met the American College of Rheumatology classification criteria for SLE were consecutively included. Data on cardiovascular disease, traditional risk factors e SLE-related factors were collected from an interview, physical examination and from the medical charts. Carotid plaque and IMT were identified and measured by ultrasonography. **Results:** 172 patients were evaluated. The mean age of the patients was 38.5 years (standard deviation: 11.2 years), 95.9% were female, and 64,5% 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. Hypertension was the most frequent risk factor (48.8%), followed by dyslipidemia in 70 patients (40.7%) and hypertriglyceridemia in 51 patients (29.7%). Low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) ≥ 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. The frequency of carotid plaque was 9.3%. The median IMT was

0.60 mm (interquartile range: 0.54-0.71 mm). Age, family history of premature coronary disease, LDL-c>100 mg/dl, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, hypertension, smoking, menopause, number of risk factors and Framingham risk score, age at diagnosis, duration of lupus, mucocutaneous manifestations, and duration of prednisone use were associated with focal plaque ($p<0.005$), univariate analysis. Diagnosis of nephritis, immunosuppressive therapy, intravenous methylprednisolone, and the higher average daily dose of prednisone over the follow-up period were associated with the absence of plaques, univariate analysis. Independent predictors of the presence of plaque were smoking ($p=0.004$), LDL-c>100 mg/dl ($p=0.044$), Framingham risk score ($p=0.006$) and absence of use of immunosuppressive drugs ($p=0.032$). There was an independent correlation between IMT and age ($p<0.001$) and duration of prednisone use ($p=0.020$). **Conclusion:** The patients studied had a low frequency of cardiovascular events. About 74% of patients had at least one traditional risk factor and hypertension was the most frequent risk factor found. 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 present study suggests that the levels of LDL-c should be kept under 100 mg/dl in lupus patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary disease risk factors, carotid ultrasound.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivos do Artigo I.....	19
2.1	Objetivos do Artigo II.....	19
3	ARTIGOS.....	20
3.1	Artigo I Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	20
3.1.1	Resumo.....	22
3.1.2	Abstract.....	23
3.1.3	Introdução.....	25
3.1.4	Pacientes e Métodos.....	27
3.1.5	Resultados.....	30
3.1.6	Discussão.....	33
3.1.7	Referências.....	39
3.1.8	Ilustrações.....	43
3.2	Artigo II. Alterações ateroscleróticas em carótidas de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos em um hospital universitário brasileiro.....	48
3.2.1	Resumo.....	50
3.2.2	Abstract.....	52
3.2.3	Introdução.....	54
3.2.4	Pacientes e Métodos.....	56
3.2.5	Resultados.....	61
3.2.6	Discussão.....	66
3.2.7	Referências.....	72
3.2.8	Ilustrações.....	77
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
	APÊNDICES.....	88
	APÊNDICE A – Carta de Esclarecimento.....	88

APÊNDICE B – Termo de Consentimento.....	89
APÊNDICE C – Protocolo de Pesquisa.....	90
APÊNDICE D – Protocolo do estudo ultra-sonográfico de carótidas..	94
APÊNDICE E – Comparação das características de pacientes com LES que participaram do estudo sobre aterosclerose e os que não participaram.....	96
APÊNDICE F – Análise univariada entre a espessura do complexo médio-intimal e os fatores de risco tradicionais e associados ao LES	98
APÊNDICE G – Análise multivariada entre a espessura do complexo médio-intimal e os fatores de risco tradicionais e associados ao LES	102
APÊNDICE H – Versão publicada do artigo I.....	104
APÊNDICE I – Versão traduzida do artigo II.....	113
ANEXOS.....	141
ANEXO A – Imagens ultra-sonográficas de carótidas.....	141
ANEXO B – Critérios de classificação do Colégio Americano para Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	144
ANEXO C – Critérios de classificação para Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.....	146
ANEXO D – Questionário para cálculo do índice de dano.....	148
ANEXO E – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.....	150
ANEXO F – Carta de submissão do artigo II.....	151

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 remissão¹.

Nas últimas décadas, devido ao aumento da sobrevida de indivíduos com LES, novas complicações e co-morbidades têm sido reconhecidas. Dentre elas a doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica².

A aterosclerose, sintomática ou não, é uma doença multifatorial. Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC), como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, associam-se à ocorrência futura de eventos vasculares. No entanto, nem todos os eventos ocorrem em indivíduos com fatores de risco tradicionais identificados³.

No LES, DCV aterosclerótica e aterosclerose subclínica têm sido diagnosticadas em uma frequência maior do que a esperada para a idade dos indivíduos acometidos. 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 etária⁴. A causa desse risco aumentado ainda não está esclarecida. Sabe-se que a prevalência de fatores de risco tradicionais é maior em indivíduos com lúpus, em comparação à população geral. No entanto, após controle para todos os fatores de risco identificados no estudo de Framingham, as pacientes com LES mantiveram um risco 8,3 vezes maior de apresentar evento coronariano agudo e 6,7 vezes maior de acidente vascular

cerebral⁵. Dessa forma, o LES parece ser um fator de risco independente para aterosclerose.

Conhecendo-se o papel da inflamação em todos os passos da aterogênese, desde a formação da placa aterosclerótica até a ocorrência do evento vascular, surgiu a hipótese de que a inflamação crônica, característica do LES, seria a causa desse risco aumentado⁶. No entanto, apesar de estudos isolados identificarem marcadores inflamatórios associados à aterosclerose, até o presente momento nenhum desses marcadores foi capaz de identificar, de forma consistente, quais pacientes com lúpus desenvolverão eventos vasculares. Características clínicas, laboratoriais e de tratamento do lúpus também já foram associadas à aterosclerose, porém de forma diversa nas diferentes coortes⁷⁻¹¹.

Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa foi estudar a aterosclerose nos pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Para tanto foram pesquisados a DCV manifesta, os fatores de risco tradicionais para DAC e a aterosclerose subclínica.

A ultra-sonografia modo B foi utilizada para o estudo da aterosclerose subclínica em carótidas^{12,13}. Através desse método de imagem pode-se identificar a placa aterosclerótica e realizar a medida da espessura do complexo médio-intimal (EMI) da parede das artérias¹⁴ (ANEXO A).

Seguindo as diretrizes do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, a dissertação será apresentada na forma de dois artigos científicos. A formatação da dissertação segue as orientações contidas no “Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses”¹⁵ e as instruções para os autores dos periódicos a que foram submetidos os artigos. A

formatação das referências bibliográficas segue as instruções dos periódicos e foi organizada com o auxílio do programa EndNote v6.0. O primeiro artigo, com o título ***Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico***, teve como objetivo principal determinar a frequência de DCV manifesta e de fatores de risco tradicionais para DAC em pacientes com LES acompanhados no ambulatório. Esse artigo já foi publicado na ***Revista Brasileira de Reumatologia***, volume maio/junho de 2007 (APÊNDICE H). O segundo, ***Alterações ateroscleróticas em carótidas de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico atendidos em um hospital universitário brasileiro***, já foi traduzido para a língua inglesa (APÊNDICE I) e submetido ao periódico ***Lupus*** (ANEXO F).

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. 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.
4. 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.
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;44:2331-7.
6. Maksinowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2458-63.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Svenungsson E, Gustafsson J, Gunnarsson I, Barjesson O, Pettersson S, Klareskog L, et al. Systemic inflammation is the major predictor of cardiovascular events while systolic blood pressure predicts atherosclerotic plaque in SLE. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9 suppl):S272.
11. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, Faire Ud, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887-93.

12. 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.
13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1992;23(12):1752-60.
14. Pgmoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
15. Souza MSL. Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses. 3ª ed. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica; 2005.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS DO ARTIGO I

Determinar a frequência de doença cardiovascular manifesta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Determinar a frequência de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana nesses pacientes.

Estudar a correlação entre doença cardiovascular, fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

2.2 OBJETIVOS DO ARTIGO II

Determinar a frequência de placa aterosclerótica e a medida da espessura média-intimal em carótidas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em seguimento no ambulatório.

Avaliar a associação entre a presença de placa aterosclerótica, a espessura média-intimal, os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e as características clínicas, laboratoriais e de tratamento do lúpus eritematoso sistêmico.

3 ARTIGOS

3.1 ARTIGO I: Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Rosa Weiss Telles¹, Cristina Costa Duarte Lanna², Gilda Aparecida Ferreira³, Marco Antonio Parreiras de Carvalho⁴, Antonio Luiz Ribeiro⁵

1. Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFMG.
Membro do Projeto Pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia
2. Professora Adjunta, Doutora, de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina da UFMG
3. Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFMG
Doutora em Reumatologia pelo Departamento de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo
4. Professor Adjunto, Doutor, de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina da UFMG
5. Professor Associado, Doutor, de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG

Serviços de Reumatologia e de Cardiologia do Hospital das Clínicas da 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.

Correspondência:

Rosa Weiss Telles

Rua Muzambinho, 104/201 – 30310-280 – Belo Horizonte, MG

E-mail: rwtelles@ig.com.br

rwtelles@uol.com.br

3.1.1 Resumo

Introdução: Fatores relacionados ao lúpus parecem se associar aos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana na patogênese da aterosclerose no lúpus eritematoso sistêmico. Fatores de risco tradicionais estão presentes em indivíduos com lúpus em uma frequência maior em relação à população geral e correlacionam-se à presença de doença cardiovascular (DCV) manifesta. **Objetivos:** Determinar a frequência da DCV e dos fatores de risco em indivíduos com lúpus acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Métodos:** Eventos cardiovasculares, fatores de risco tradicionais e manifestações clínico-laboratoriais e de tratamento do lúpus foram avaliados neste estudo transversal. **Resultados:** Foram incluídos 172 pacientes com média de idade de 38,5 anos (desvio-padrão: 11,2 anos), sendo a maioria do sexo feminino (95,9%) e da cor não branca (64,5%). Identificou-se DCV em oito pacientes (4,7%), com onze diagnósticos diferentes. Três apresentaram evento coronariano, três acidente vascular cerebral e cinco doença arterial periférica. O fator de risco mais frequente foi hipertensão arterial sistêmica (48,8%), seguido pela dislipidemia em 70 pacientes (40,7%) e hipertrigliceridemia em 51 (29,7%). O colesterol de baixa densidade ≥ 100 mg/dl foi encontrado em 77 pacientes (44,8%). Dentre as 165 pacientes do sexo feminino, 67 (40,6%) encontravam-se na pós-menopausa, 43,3% dessas com menopausa precoce. **Conclusões:** O presente estudo descreve a frequência dos fatores de risco tradicionais em uma amostra significativa de pacientes brasileiros com lúpus. O impacto da identificação e tratamento de fatores de risco em indivíduos com lúpus para prevenção de DCV deve ser objeto de novos estudos.

3.1.2 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 the Federal University of Minas Gerais. **Methods:** Cardiovascular events, traditional risk factors and clinical-laboratorial findings were investigated in this cross-sectional research. **Results:** 172 patients were evaluated. The mean age of the patients was 38.5 years (standard deviation: 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. Hypertension was the most frequent risk factor (48.8%), followed by dyslipidemia in 70 patients (40.7%) and hypertriglyceridemia in 51 patients (29.7%). Low density lipoprotein ≥ 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.

Palavras-chave

Lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, fatores de risco, doença cardiovascular.

Key-words

Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, risk factors for coronary disease, cardiovascular disease

Título Resumido

Fatores de risco e doença cardiovascular aterosclerótica em lúpus

Título em inglês

Cardiovascular disease and cardiac risk factors in patients with systemic lupus erythematosus treated at a Brazilian university setting

3.1.3 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⁽¹⁾. 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 sobrevida desses pacientes tem aumentado consideravelmente nos últimos 40 anos, levando ao aparecimento e reconhecimento de novas causas de morbidade e mortalidade, dentre 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⁽²⁻⁴⁾. A taxa de mortalidade secundária à doença aterosclerótica no lúpus varia entre 6% e 16%⁽⁵⁾, podendo chegar a 30%⁽⁶⁾. A frequência de DAC em várias coortes foi determinada entre 4,9% e 10%^(4,6-9). Manzi *et al.* 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 que o risco de uma mulher da população geral na mesma faixa⁽⁴⁾.

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 DAC. Os fatores de risco tradicionais, apesar de não serem os únicos responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose nesses pacientes, estão presentes em indivíduos com lúpus em maior frequência quando comparados com a população geral⁽¹⁰⁾ e estão associados à presença de doença cardiovascular (DCV) manifesta no LES^(2,11,12).

Apesar do conhecimento cada vez maior da importância da investigação e controle de fatores de risco modificáveis na prevenção 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⁽¹³⁻¹⁵⁾. 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^(16,17).

Os objetivos do presente estudo foram determinar a frequência DCV manifesta e dos fatores de risco tradicionais para DAC em pacientes com LES acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

3.1.4 Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo clínico transversal realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG 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) do Colégio Americano de Reumatologia^(18,19); idade igual ou superior a dezoito anos e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após informação.

Foram incluídos, consecutivamente, 172 pacientes ambulatoriais, dentre os 310 acompanhados no Serviço. A comparação entre os pacientes que participaram do estudo (n=172) e aqueles que não participaram (n=138) não mostrou diferença significativa quanto à idade, idade ao diagnóstico do LES, cor da pele 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=0,016) e ausência de fator antinuclear (FAN) (p=0,017) no grupo de pacientes que não participou do estudo (APÊNDICE E).

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⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Foram pesquisadas ainda as manifestações da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF)⁽²¹⁾ e mensurado o índice de dano, segundo proposição do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)⁽²²⁾.

As definições de DCV e dos fatores de risco para DAC encontram-se no quadro 1^(6,16,23-27).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes mellitus (DM) e a dislipidemia foram classificados como pregressos, 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-braço 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^(16,17), os pacientes também foram divididos baseando-se em valores de colesterol de baixa densidade (c-LDL) ≥ 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 DAC, escore de risco de Framingham e síndrome metabólica:

- Número total de fatores de risco para DAC: idade e sexo (homens com idade maior ou igual a 45 anos e mulheres com idade maior ou igual a 55 anos), história familiar positiva de evento coronariano precoce em parentes de primeiro grau (HF), HAS, tabagismo, DM, dislipidemia e hipertrigliceridemia⁽¹⁶⁾.

- Escore de Risco de Framingham: as variáveis utilizadas para construção do escore de Framingham foram: idade e sexo, pressão arterial sistólica e diastólica, c-LDL, colesterol de alta densidade (c-HDL), tabagismo e DM⁽²⁸⁾. A partir da soma de pontos fornecida por cada variável é estimado o risco de evento cardiovascular em 10 anos⁽¹⁶⁾. 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 (menor que 40mg/dl para homens e menor que 50mg/dl para mulheres), pressão arterial sistólica ≥ 135 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e resistência à insulina (glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl)⁽¹⁶⁾.

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 através 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 (Ilq), quando apropriado.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMG em maio de 2005.

3.1.5 Resultados

A média de idade (DP) dos 172 pacientes incluídos no estudo foi de 38,5 anos (11,2 anos). A maioria era do sexo feminino (95,9%) e da cor não branca (64,5%). A mediana (Ilq) 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 SAAF foi diagnosticada em nove pacientes, quatro dos quais apresentavam história de morbidade gestacional e seis de trombose vascular. Nesses pacientes, 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 (Ilq) igual a um (0-3), mínimo de zero e máximo de sete.

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: 26 azatioprina, 23 ciclofosfamida, e 19 usavam outros imunossupressores.

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 pacientes (40,7%), sendo o nível baixo de c-HDL a principal alteração de perfil lipídico, presente em 47 deles. Hipertrigliceridemia ocorreu em 51 pacientes (29,7%). Observou-se que 77 pacientes (44,8%) apresentavam c-LDL $\geq$ 100mg/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%). Desses, 23 (13,4%) relatavam tal hábito no momento da coleta de dados. HAS em 17 pacientes (9,9%), dislipidemia em 16 (9,3%) e DM em três (1,7%), foram transitórios, sendo classificados como pregressos.

Dentre as 165 pacientes do sexo feminino, 67 (40,6%) encontravam-se na pós-menopausa. Dessas, 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. O escore de risco de Framingham calculado para os pacientes do estudo encontra-se representado no gráfico 1. Dos 172 pacientes avaliados, 163 (94,7%) tinham baixo risco de evento nos próximos 10 anos, 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 onze diagnósticos diferentes. Três deles apresentaram evento coronariano prévio (1,7%), três tiveram acidente vascular cerebral isquêmico (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, e

com evento coronariano e acidente vascular cerebral em outro. Dois pacientes apresentaram acidente vascular cerebral 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.

A tabela 3 apresenta o escore de risco de Framingham das pacientes com eventos cardiovasculares e resume os principais fatores de risco presentes no momento do diagnóstico do evento coronariano e do acidente vascular cerebral, e no momento do estudo, quando foi diagnosticada a doença arterial periférica. Somente uma paciente com evento vascular preenchia os critérios para SAAF (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 22,4MPL 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 24GPL e IgM negativo e testes para anticoagulante lúpico negativos concomitantes ao diagnóstico de doença arterial periférica. A doença arterial periférica nessa paciente foi identificada por ausência de pulso tibial posterior esquerdo e índice tornozelo-braço alterado.

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

3.1.6 Discussão

O presente estudo teve como finalidade identificar a presença de fatores de risco tradicionais para DAC, alguns deles modificáveis, em uma população relativamente jovem de pacientes brasileiros com LES. A frequência de fatores de risco e, principalmente, o papel desses no desenvolvimento da aterosclerose e da DCV em indivíduos com LES, continua objeto de interesse e estudo. No entanto, a definição dos fatores de risco utilizada nos diferentes estudos 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 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^(15,29). 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.*⁽¹¹⁾ descreveram a importante associação entre HAS,

hipercolesterolemia e eventos vasculares em pacientes com LES. No estudo de Petri *et al.* ⁽⁶⁾, a razão de chance da associação entre eventos cardiovasculares e HAS foi de 3,5 (intervalo de confiança a 95%: 1,3-9,6). A HAS é mais comum em pacientes com LES que na população geral⁽¹⁰⁾. 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, um estudo em 90 mulheres com LES com média de idade de 38 anos realizado na Escola Paulista de Medicina, a HAS ocorreu em 44% delas, sendo também, o fator de risco mais freqüente⁽³⁰⁾. 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 30-59 anos ⁽³¹⁾.

A obesidade, medida pelo índice de massa corporal (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 maior que 30, em 19,5% de pacientes com LES com média de idade de 34 anos⁽⁹⁾, 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⁽¹⁶⁾. No estudo de Avalos *et al.*, 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 comparada 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 c-HDL⁽³²⁾. A síndrome

metabólica foi relatada em 27,2% e 18,6% dos indivíduos com LES em dois estudos envolvendo 232 e 263 pacientes, respectivamente^(33,34). No presente estudo, 28,4% dos pacientes preencheram critérios para síndrome metabólica.

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 corticóides e de forma dependente da atividade da doença⁽³⁵⁾. 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 maiores ou iguais a 130mg/dl e 44,8% apresentavam c-LDL $\geq$ 100mg/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⁽¹⁶⁾. Em pacientes com LES, que apresentam alto risco de DCV semelhantemente a pacientes com DM tipo 2, Wajed *et al.* propõe que o c-LDL deveria ser mantido abaixo de 100mg/dl. Segundo tais recomendações, 18% dos pacientes estudados deveriam estar em uso de estatinas por possuírem c-LDL $\geq$ 130mg/dl e 44,8% deveriam ser encorajados a mudanças de hábito de vida e seriam usuários potenciais de estatina por apresentarem c-LDL $\geq$ 100mg/dl⁽¹⁷⁾. 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.*⁽¹⁵⁾ e Costenbader *et al.*⁽¹⁴⁾. 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.

O uso de imunossupressores no LES 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 manifestações do LES, eles podem ser transitórios. A HAS pregressa ocorreu em 17 (9,9%) pacientes no estudo, a dislipidemia pregressa em 16 (9,3%) e o DM pregresso 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⁽³⁶⁾. 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 10 anos na população geral pode ser estimado utilizando-se o escore de risco de Framingham^(16,28). No entanto, em indivíduos com lúpus, o valor do cálculo do escore de Framingham tem sido questionado e é inadequado para prever risco de evento coronariano^(3,4). 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 encontraram-se na categoria de alto risco para evento coronariano nos próximos 10 anos e o acompanhamento prospectivo desses pacientes permitirá a avaliação do papel do escore nessa população.

No presente estudo, foi observada uma baixa frequência de eventos vasculares em relação a outras séries da literatura^(6,7,12,14). Esta 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 frequência de evento coronariano isoladamente foi menor no presente trabalho (1,7%) do que a relatada em outras publicações (3,6% a 7,0%)⁽⁵⁻⁷⁾. Essa diferença pode estar relacionada a menor idade média ao diagnóstico do LES na presente série (29,1 anos) em comparação à idade média de 43 anos relatada por Gladman *et al*⁽⁷⁾ e pelo 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 *et al*⁽⁵⁾. Tanto a idade média ao diagnóstico do LES quanto o tempo de doença são fatores associados ao risco de ocorrência de eventos vasculares⁽⁶⁾.

Em conclusão, esse estudo descreve a frequência 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 frequentes são modificáveis, como a obesidade, ou controláveis, como a HAS e a dislipidemia. Esclarecimento, tanto para pacientes como 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 deve ser preocupação constante durante o

acompanhamento da doença. O impacto da identificação e tratamento de fatores de risco em pacientes com lúpus para prevenção de eventos cardiovasculares deve ser objeto de novos estudos.

3.1.7 Referências

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. 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* 2004;43:924-929.
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* 2001;44:2331-2337.
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* 1997;145:408-415.
5. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:166-169.
6. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519.
7. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:223-226.
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* 1999;26:325-330.
9. 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;123:137-142.
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* 2003;48:3159-3167.
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. 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* 2004;50:3947-3957.

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* 1992;71:291-302.
14. Costenbader KH, Wright E, Liang MH, Karlson EW. Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:983-988.
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* 2006;54:S521.
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* 2001;285:2486-2497.
17. 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.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
19. Tam EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271.
20. Gladman DD, Urowitz MD. Systemic Lupus Erythematosus - Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. Second ed: Fiona Foley, 1998:7 1.1-18.
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* 1999;42:1309-1311.
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* 1996;39:363-369.
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* 1998;19:1434-1503.

24. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:S5-S10.
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* 1992;23:1752-1760.
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* 2003;62:1199-1203.
27. Prevenção clínica de doenças cardiovascular, cerebrovascular 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* 1998;97:1837-1847.
29. 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.
30. Sella EMC, Sato EI. Avaliação de fatores de risco coronário e dor torácica em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2002;42:160-168.
31. Barreto SM, Passos VMA, Cardoso ARA, Lima-Costa MF. Quantificando o risco de doença coronariana na comunidade de Bambuí. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:549-555.
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* 2006;54:S271.
33. Toloza S, Chandran V, Gladman DD, Ibanes D, Urowitz M. Metabolic Syndrome in SLE: increased prevalence and associations with disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2006;54:S434.
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* 2006;54:S282.
35. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipins antibodies. *Lupus* 1997;6:533-539.

36. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2137-2143.

3.1.8 Ilustrações

Quadro 1 Definição de fatores de risco para doença arterial coronariana e de eventos cardiovasculares ateroscleróticos

Fator de Risco	Definições
Evento coronariano prévio	Relato de história de IAM, angioplastia ou CRVM
AVCi	História de AVCi com déficit focal com duração maior que 24 horas ou seqüela ao exame físico
Doença arterial periférica	Queixa de claudicação intermitente ou déficit de pulso distal de membros inferiores, associado a índice tornozelo-braço menor que 0,9 ao Doppler; ou amputação de extremidades, cirurgia de bypass ou arteriografia demonstrando obstrução arterial
História Familiar Positiva para evento coronariano precoce	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 $\geq$ 140mmHg ou PAD $\geq$ 90mmHg em pelo menos duas ocasiões ou uso de antipertensivo
Tabagismo	Uso de qualquer quantidade de tabaco no último mês
Obesidade	Índice de massa corporal acima de 30 Kg/m ²
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal, medida na crista ilíaca, acima de 88cm em mulheres e 102cm em homens
Diabetes mellitus	Glicemia de jejum $\geq$ 126mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina
Dislipidemia	CoIT $\geq$ 200mg/dl ou c-HDL<40mg/dl ou c-LDL $\geq$ 130mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
Hipertrigliceridemia	TGLs $\geq$ 150mg/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>20mUI/ml
Menopausa precoce	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 sistêmica, PAD= pressão arterial diastólica, CoIT=colesterol total, c-HDL=colesterol de alta densidade, c-LDL=colesterol de baixa densidade, TGLs=triglicérides, TRH=terapia de reposição hormonal, FSH=hormônio folículo estimulante

Tabela 1 Características clínico-laboratoriais de 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

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 (98,0)
Plaquetopenia	25 (16,6)
Anemia hemolítica	27 (17,9)
Vasculite cutânea	58 (33,7)
Nefrite#	105 (61,0)
Proteinúria $\geq 3,5\text{g}/24$ horas	41 (39,0)
FAN	172 (100)
Anti-Sm positivo†	46 (27,2)
Anti-DNA nativo positivo‡	80 (46,8)
VDRL positivo‡	13 (7,6)
LA positivo	23 (13,4)
aCL positivo†	39 (23,1)

LES=lúpus eritematoso sistêmico, FAN=fator anti-núcleo, Anti-Sm=anticorpo anti-Smith, Anti-DNA nativo=anticorpo antiácido desoxiribonucleico nativo, VDRL= teste do *veneral disease research laboratory*, LA=anticoagulante lúpico, aCL=anticardiolipina IgG ou IgM.

*Definidas segundo os critérios para classificação para lúpus eritematoso sistêmico do Colégio Americano de Reumatologia, a não ser quando indicado.

**Inclui: eritema malar, fotossensibilidade, úlceras orais, lúpus discóide e lesão subaguda do lúpus.

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

#Definida como: proteinúria superior a 0,5g/24hs 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.

†Não pesquisado em três pacientes ‡Não pesquisado em um paciente.

Tabela 2 Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

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 ≥ 200 mg/dl n (%)	34 (19,7)
Colesterol total mg/dl mediana (IIq)	165,5 (145,5-191,5)
c-LDL ≥ 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 ≥ 150 mg/dl n (%)	51 (29,7)
TGL mg/dl mediana (IIq)	115,5 (81,5-160,0)
c-LDL ≥ 100 mg/dl n (%)	77 (44,8)
Menopausa* n (%)	67 (40,6)
Menopausa precoce** n (%)	29 (43,3)
Obesidade n (%)	36 (20,9)
IMC kg/m ² mediana (IIq)	25,6 (23,0-29,0)
Historia Familiar*** n (%)	24 (14)
Tabagismo n (%)	23 (13,4)
DM n (%)	10 (5,8)
Glicemia mg/dl mediana (IIq)	78 (72,0-84,5)
Síndrome metabólica**** n (%)	46 (28,4)

DAC=doença arterial coronariana, LES=lúpus eritematoso sistêmico, DM=*diabetes mellitus*, 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.

* 165 pacientes do sexo feminino

** Dentre as 67 pacientes com menopausa

*** Dois pacientes não informaram sobre história familiar

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

Tabela 3 Características demográficas e clínicas de oito pacientes do sexo feminino com doença cardiovascular manifesta, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Paciente	DCV	Idade * (anos)	Tempo de LES** (anos)	Risco***	Fatores de Risco
1	ECo	56	9	15%	HF, Tabag, Menop
	DAP	60	13		
2	ECo	44	19	15%	HAS, Tabag, DM, Menop
3	ECo	45	16	3%	HF, Disl
	DAP	53	24		
	AVCi	54	25		
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, LES=lúpus eritematoso sistêmico, ECo= evento coronariano, AVCi= acidente vascular cerebral isquêmico, DAP= doença arterial periférica, HAS= hipertensão arterial sistêmica, HF= história familiar positiva para doença arterial coronariana precoce, Tabag= tabagismo, DM= diabetes mellitus, Menop= menopausa, Disl= dislipidemia.

*Idade ao diagnóstico da DCV.

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

***Risco de evento coronariano em 10 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.

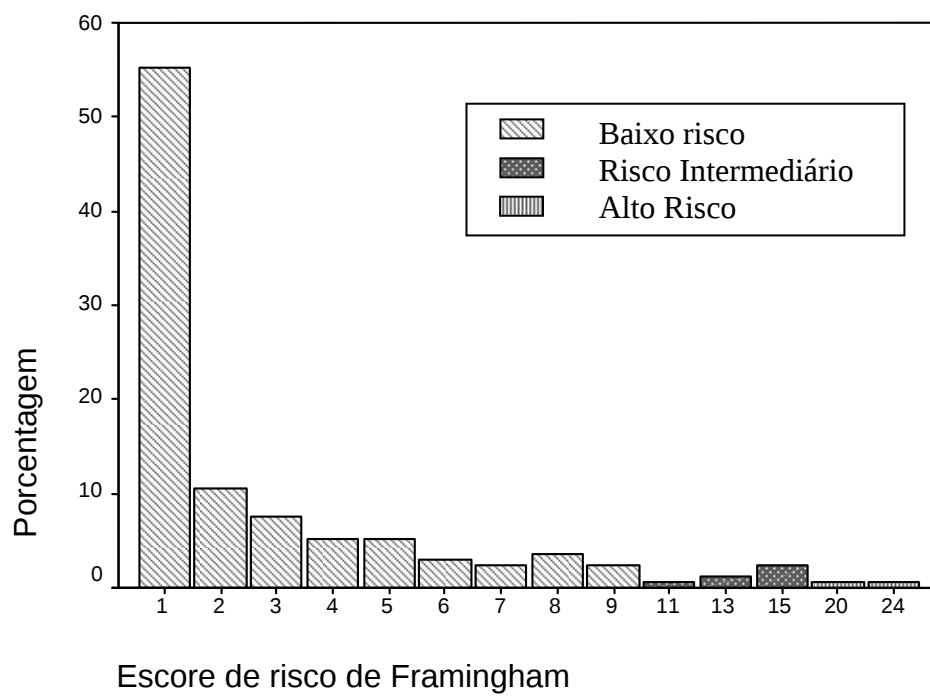


Gráfico 1 Escore de risco de evento coronariano em 10 anos
(Escore de risco de Framingham)

3.2 ARTIGO II: Alterações ateroscleróticas em carótidas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos em um hospital universitário brasileiro

Rosa Weiss Telles¹, Cristina Costa Duarte Lanna², Gilda Aparecida Ferreira³, Adriano José Souza⁴, Túlio Pinho Navarro⁵, Antonio Luiz Ribeiro⁶

1. Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFMG.

Membro do Projeto Pronuclear da Sociedade Brasileira de Reumatologia

2. Professora Adjunta, Doutora, de Reumatologia do Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina da UFMG

3. Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFMG

Doutora em Reumatologia pelo Departamento de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

4. Ultra-sonografista vascular, coordenador do Serviço de Ultra-sonografia Vascular do Laboratório Hermes Pardini.

5. Cirurgião Vascular do Hospital das Clínicas da UFMG

Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da UFMG

6. Professor Associado, Doutor, de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG

Serviço de Reumatologia e de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Departamento do Aparelho Locomotor e de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Laboratório de Ultra-sonografia Vascular do Laboratório Hermes Pardini

Belo Horizonte, MG, Brazil

Correspondência: Rosa Weiss Telles

Rua Muzambinho, 104/201 – 30310-280 – Belo Horizonte, MG, Brazil

E-mail: rwtelles@ig.com.br

rwtelles@uol.com.br

3.2.1 Resumo

Objetivo: Determinar a frequência de placa aterosclerótica e a espessura média-intimal (EMI) de carótidas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Avaliar a associação entre alterações ateroscleróticas e fatores de risco para doença arterial coronariana e características do lúpus. **Métodos:** Pesquisa de placa aterosclerótica e medida da EMI foram realizadas pela ultra-sonografia neste estudo transversal. **Resultados:** Foram avaliados 172 pacientes (mulheres: 95,9%, cor não-branca: 64,9%), com idade média de 38,5 anos (desvio padrão: 11,2 anos). A frequência de placa aterosclerótica foi de 9,3%. A mediana da EMI foi 0,60mm (intervalo interquartil: 0,54–0,71mm). Houve associação significativa ($p < 0,05$) entre placa e idade, história familiar, colesterol de baixa densidade (c-LDL) > 100 mg/dl, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, menopausa, número de fatores de risco e escore de Framingham, idade ao diagnóstico, tempo de doença, manifestações mucocutâneas e tempo de uso da prednisona. Diagnóstico de nefrite, uso de imunossupressores, pulsoterapia com metilprednisolona e maior dose média de prednisona associaram-se à ausência de placas. Tabagismo ($p = 0,004$), c-LDL > 100 mg/dl ($p = 0,044$), escore de Framingham ($p = 0,006$) e ausência de uso de imunossupressores ($p = 0,032$) associaram-se de forma independente à presença de placa. Houve correlação independente entre EMI e idade ($p < 0,001$) e tempo de uso de prednisona ($p = 0,020$). **Conclusão:** O presente estudo sugere que níveis de c-LDL deveriam ser mantidos abaixo de 100mg/dl em pacientes com lúpus e que imunossupressão está associada à menor chance de aparecimento de aterosclerose em carótidas. Estudos prospectivos deverão ser realizados para determinar o real papel da imunossupressão e do controle rigoroso da dislipidemia na aterogênese em pacientes com lúpus.

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico, aterosclerose, fatores de risco, ultra-sonografia de carótidas.

3.2.2 Abstract

Objective: To determine the frequency of carotid plaque and intima-media thickness (IMT) in patients with systemic lupus erythematosus and to evaluate their association with risk factors for coronary artery disease and lupus-specific variables in a Brazilian Center. **Methods:** Carotid plaque and IMT were identified and measured by ultrasonography. Traditional risk factors and lupus disease and treatment-related factors were analyzed. **Results:** 172 patients (women: 96%, non white: 64,9%) with mean age of 38 years (standard deviation: 11.2 years) were evaluated. The frequency of carotid plaque was 9.3%. The median IMT was 0.60 mm (interquartil range: 0.54-0.71 mm). Age, family history of premature coronary disease, low density lipoprotein (LDL-c) >100 mg/dl, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, hypertension, smoking, postmenopause, number of risk factors and Framingham risk score, age at diagnosis, duration of lupus, mucocutaneous manifestations, and duration of prednisone use were associated with focal plaque ($p<0.005$); univariate analysis. Diagnosis of nephritis, immunosuppressive therapy, intravenous methylprednisolone, and the higher average daily dose of prednisone over the follow-up period were associated with the absence of plaque. Independent predictors of the presence of plaque were smoking ($p=0.004$), LDL-c>100 mg/dl ($p=0.044$), Framingham risk score ($p=0.006$) and absence of use of immunosuppressant ($p=0.032$). There was an independent correlation between IMT and age ($p<0.001$) and duration of prednisone use ($p=0,020$). **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 present study suggests that the levels of LDL-c should be kept under 100 mg/dl in lupus patients.

Key words:

Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, coronary disease risk factors, carotid ultrasonography

3.2.3 Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida. Um estudo multicêntrico, envolvendo 9547 pacientes, demonstrou que a taxa de mortalidade global em pacientes com LES continua sendo maior do que a da população geral. No entanto, houve diminuição da mortalidade global desses pacientes nas últimas décadas⁽¹⁾.

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCV), cuja lesão característica é a placa aterosclerótica, possui etiologia multifatorial. Diversos fatores de risco, chamados tradicionais, estão associados ao aparecimento da placa e ao desenvolvimento de DCV manifesta⁽²⁾. Entretanto, esses fatores não são capazes de prever os eventos ocorridos em todos os indivíduos. O papel da inflamação na formação da placa aterosclerótica e no aparecimento da DCV manifesta tem sido cada vez mais enfatizado^(3, 4). As interações celulares na aterogênese são fundamentalmente semelhantes às de outras doenças inflamatórias e fibroploriferativas como cirrose hepática, artrite reumatóide e glomeruloesclerose renal. No vaso sanguíneo, o resultado dessas interações é a formação da placa aterosclerótica⁽⁵⁾.

A DCV é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no LES e estudos realizados em países desenvolvidos⁽⁶⁻¹⁰⁾. No entanto, o pequeno número absoluto de eventos dificulta a identificação de fatores de risco nessa população⁽¹¹⁾. A identificação de aterosclerose subclínica apresenta-se, então, como uma alternativa para o estudo de fatores de risco para aterosclerose nesses pacientes. Além disso, a aterosclerose subclínica é um marcador de risco de evento cardiovascular futuro na população geral^(12, 13). Vários instrumentos já foram

utilizados na identificação de aterosclerose assintomática. Dentre eles a ultra-sonografia vascular.

A ultra-sonografia modo B de carótidas é um método reprodutível de identificação de alterações ateroscleróticas na parede arterial^(14, 15). Identifica a placa aterosclerótica e permite a medida da espessura do complexo médio-intimal (EMI) da parede das artérias. A frequência de placas ateroscleróticas identificadas por esse método em pacientes com LES varia entre 9% e 50%⁽¹⁶⁻²⁴⁾. A presença das alterações ateroscleróticas em carótidas de pacientes com lúpus tem sido associada aos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC), mas também à características associadas ao próprio LES. Dentre os fatores relacionados ao lúpus e ao seu tratamento, a associação entre placa aterosclerótica e uso de imunossupressores e corticóide apresenta-se de forma controversa na literatura^(16, 18, 22-25).

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência de placa aterosclerótica e a medida da EMI em carótidas de pacientes com LES atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), avaliando a associação entre placa, EMI, fatores de risco tradicionais e características clínicas, laboratoriais e de tratamento do LES.

3.2.4 Pacientes e Métodos

Trata-se de estudo observacional, de desenho transversal, cujo protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da UFMG em maio de 2005.

No período de maio de 2005 a fevereiro de 2006 os pacientes que compareceram à consulta para tratamento do lúpus foram consecutivamente convidados a participar do estudo. Inicialmente foram selecionados 190 pacientes com critérios do Colégio Americano de Reumatologia⁽²⁶⁾ para classificação de LES com idade maior ou igual a dezoito anos. Eles faziam parte de um subgrupo de 310 pacientes que preenchiam critérios de classificação para LES, de um total de 357 indivíduos cadastrados no banco de dados do ambulatório de lúpus do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Dois pacientes recusaram-se em participar do estudo, quatorze foram excluídos por não comparecerem para realização da ultra-sonografia de carótidas apesar da concordância inicial, e não foi possível completar o protocolo de dois pacientes. O número final de indivíduos incluídos no estudo foi 172. Este número foi próximo à amostra calculada de 179 pacientes. A amostra foi calculada considerando-se uma população de 310 pacientes acompanhados no Serviço, estimando-se uma frequência de placa de 20%, tendo como pior resultado 15%, a um intervalo de confiança de 99%.

Não foi encontrada diferença significativa ($p>0,05$) entre os pacientes que participaram do estudo ($n=172$) e aqueles que não participaram ($n=138$) em relação à idade, cor da pele, anos de escolaridade e idade ao diagnóstico. As principais manifestações clínico-laboratoriais utilizadas para classificação de LES não se diferiram, a saber, presença de eritema malar, úlceras orais, lesão discóide, artrite,

fotossensibilidade, serosite, nefrite, manifestações neuropsiquiátricas, alterações hematológicas, vasculite cutânea, positividade dos anticorpos anti-Smith (anti-Sm), anti-ácido desoxirribonucléico nativo (anti-DNA nativo), VDRL (*veneral disease research laboratory test*), anticoagulante lúpico (LA) e anticardiolipina (aCL). O sexo masculino ($p=0,016$) e a negatividade do fator antinuclear (FAN) ($p=0,017$) foram mais freqüentes no grupo de pacientes que não participou do estudo.

Protocolo e definições

As definições dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e de DCV utilizadas no estudo encontram-se no quadro 1, segundo critérios já publicados⁽²⁷⁻³⁰⁾.

As manifestações clínico-laboratoriais do LES foram investigadas no momento da entrevista e durante o acompanhamento da doença por revisão de prontuário médico. Os anticorpos relacionados aos critérios de classificação do LES – FAN, anti-Sm, anti-DNA nativo, aCL, LA e VDRL – foram avaliados. A coleta de dados relativa à prednisona foi realizada de cinco formas diferentes: dose no dia da coleta de dados (mg/dia), dose máxima usada durante o acompanhamento do LES (mg/dia), tempo do uso de prednisona (em meses), dose acumulada de prednisona durante o acompanhamento da doença no Serviço (em gramas) e dose média de prednisona usada durante o período de seguimento no ambulatório (mg/dia). O índice de dano, conforme proposição do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)⁽³¹⁾ foi calculado sem as variáveis possivelmente associadas à aterosclerose (*angina pectoris* ou *bypass* coronariano, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e claudicação intermitente). A síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) foi diagnosticada segundo critérios estabelecidos⁽³²⁾.

Ultra-sonografia de carótidas

A ultra-sonografia de carótidas foi realizada por dois ultra-sonografistas experientes e cegos quanto à presença de DCV manifesta ou de fatores de risco, bem como quanto às características do LES. Os exames foram realizados em equipamento de ultra-sonografia vascular modo B de alta resolução (Acuson Aspen, Ca-USA) com transdutor linear multifrequencial (7,5MHz), com programa arterial específico.

As artérias carótidas comum, interna 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⁽¹⁶⁾. A EMI foi medida na parede posterior da artéria carótida comum distal direita e esquerda, imediatamente antes do bulbo. Foram realizadas três medidas e calculada a média. Foi considerada, para análise estatística, a maior média, direita ou esquerda.

As variabilidades intra e interobservador foram analisadas através dos cálculos do coeficiente de variabilidade (CV), do coeficiente de repetibilidade (CR) e da média das diferenças $\pm$ desvio padrão (DP)^(33, 34). O primeiro ultra-sonografista apresentou CV=10,57%, CR=0,167mm e média das diferenças $\pm$ DP=0,017 $\pm$ 0,035mm. O segundo ultra-sonografista 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. Os valores acima relatados encontram-se dentro dos valores publicados na literatura para estudos realizados com a mesma técnica^(14, 35, 36).

Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados construído utilizando-se o programa EpiData v3.0 (EpiData Association, Odense, Denamark). A análise estatística foi realizada usando-se o pacote estatístico SPSS/Windows v12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

As variáveis categóricas foram descritas como proporção e as contínuas como média (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIq). A análise univariada incluiu 172 pacientes. A associação entre placa aterosclerótica e variáveis categóricas foi avaliada com o teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher e entre placa e variáveis contínuas e EMI e variáveis categóricas pelos testes *t*-student ou U-Mann-Whitney. A correlação entre EMI e variáveis contínuas foi avaliada pela correlação de Spearman. Valores de r_s entre 0 e 0,19 foram considerados correlação muito fraca, entre 0,2 e 0,39 correlação fraca, entre 0,4 e 0,59 correlação moderada, 0,6 e 0,79 correlação forte e 0,8 e 1,0 correlação muito forte. Valores de r_s negativos indicam correlação inversa.

A análise multivariada foi realizada pela regressão linear múltipla e regressão logística. O inverso da EMI, que apresentou distribuição normal, foi utilizado na regressão linear múltipla. Foram incluídas no modelo para análise multivariada as variáveis que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada e aquelas que apresentavam associação biológica plausível ou dados prévios na literatura. Quando duas variáveis apresentavam coeficiente de correlação maior ou igual a 0,6 a variável considerada clinicamente relevante era incluída no modelo. A regressão logística e linear múltipla incluiu 163 pacientes, sendo excluídos sete homens (ausência de menopausa) e duas mulheres (que não informaram sobre história familiar para evento coronariano precoce). Os modelos da regressão logística e

linear múltipla que incluíram dados referentes à dose média de prednisona incluíram 151 pacientes que possuíam os dados disponíveis.

3.2.5 Resultados

A média de idade (DP) dos 172 pacientes foi de 38,5 anos (11,2 anos). A maioria era do sexo feminino (95,9%) e cor não-branca (64,9%). A mediana (Ilq) do tempo de doença e de acompanhamento foram 99,0 meses (54,5-154,0 meses) e 84,0 meses (53,5-133,5 meses), respectivamente. 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.

A média (DP) do índice de dano modificado foi 1,68 (1,56), com mediana (Ilq) igual a um (0-2,5), mínimo de zero e máximo de sete. Nenhum paciente do estudo apresentou doença renal em diálise. As características clínico-laboratoriais e de tratamento dos pacientes encontram-se na tabela 1.

A mediana (Ilq) do tempo de uso da prednisona foi de 86,0 meses (48,5 – 140,5 meses). A mediana (Ilq) da dose máxima de prednisona foi de 60,0 mg/dia (40,0 – 60,0 mg/dia) e da dose no momento da coleta de dados foi de 5,0 mg/dia (2,5 – 10,0 mg/dia). A dose acumulada de prednisona foi obtida em 160 indivíduos (93% dos 172 pacientes incluídos no estudo). Nesses, a dose de acompanhamento foi equivalente à dose usada durante todo o período de doença em 105 pacientes (65,6%) que tiveram o diagnóstico de LES no Serviço ou no período máximo de três meses antes da primeira consulta, com dose de prednisona estável e conhecida durante este período. A mediana (Ilq) do tempo de acompanhamento dos 55 pacientes restantes (34,4%) foi de 82,0 meses (57,5 – 138,5 meses). A mediana (Ilq) da dose acumulada de prednisona utilizada pelos 160 pacientes durante o acompanhamento foi de 28,9 g (16,1g – 46,3 g). A dose média (DP) de prednisona

usada durante o período de seguimento da doença foi de 15,2mg/dia (13,2 mg/dia), com mediana (Iq) igual a 12,9 mg/dia (8,7-18,4 mg/dia).

A frequência de placa aterosclerótica em carótidas foi de 9,3% (16 pacientes). Em nove pacientes a placa era única, em seis, eram duas e em um, foram identificadas quatro placas. Nenhuma placa causava repercussão hemodinâmica. A mediana (Iq) da EMI foi de 0,60mm (0,54 – 0,71mm), com EMI mínima de 0,40mm e máxima de 1,43mm. A mediana (Iq) da EMI foi maior em pacientes com placa, quando comparados com os sem placa [0,89mm (0,76-0,99mm) versus 0,63mm (0,53-0,68mm), $p<0,001$].

A DCV manifesta foi identificada em oito pacientes do sexo feminino (4,7%), com onze diagnósticos diferentes. Três pacientes apresentaram evento coronariano prévio (1,7%), dois tiveram acidente vascular cerebral isquêmico (1,7%) e cinco doença arterial periférica em membros inferiores (2,9%). A frequência de placa aterosclerótica em pacientes com DCV manifesta foi significativamente maior do que em pacientes sem DCV manifesta (50% versus 7,3%, razão de chances=12,67, intervalo de confiança a 95%=2,81–57,07, $p=0,003$), assim como a mediana (Iq) da EMI [0,78mm (0,71mm-1,10mm) versus 0,60mm (0,54mm-0,70mm), $p=0,004$]. A comparação entre a presença de placa aterosclerótica e evento coronariano, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica ficou prejudicada pela baixa frequência desses eventos.

Associação entre fatores de risco para doença arterial coronariana características do LES e placa aterosclerótica em carótidas

Pacientes com placa aterosclerótica, em comparação aos sem placa, eram mais velhos ($p=0,006$) e tinham maior frequência de história familiar positiva para

evento coronariano precoce (HF) ($p=0,013$), colesterol de baixa densidade (c-LDL) acima de 100 mg/dl ($p=0,015$), hipertrigliceridemia ($p=0,021$), diabetes mellitus (DM) ($p=0,008$), hipertensão arterial sistêmica (HAS) ($p=0,001$), tabagismo ($p=0,010$) e menopausa ($p<0,001$). A presença de placas estava associada ao maior número de fatores de risco tradicionais para DAC por paciente ($p<0,001$) e ao maior escore de risco de Framingham ($p<0,001$) (Tabela 2 e 3).

Em relação às características clínicas e laboratoriais associadas ao LES, a análise univariada identificou associação entre a presença de placa aterosclerótica e idade ao diagnóstico ($p<0,001$), maior tempo de doença ($p=0,003$), presença de manifestações mucocutâneas ($p=0,044$) e ausência de nefrite ($p=0,003$). Dentre os indivíduos com nefrite (105 pacientes), a proteinúria nefrótica não se associou à presença ou ausência de placa ($p=0,154$). Nenhuma outra manifestação do LES, incluindo diagnóstico de SAAF secundária, correlacionou-se à presença ou ausência de placa (Tabela 4).

O uso de imunossupressores, tanto no momento da coleta de dados como durante o acompanhamento, se associou à ausência de placas à ultra-sonografia ($p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente), assim como a história de uso intravenoso de metilprednisolona ($p=0,044$). Somente o uso pregresso de ciclofosfamida e o uso de azatioprina no momento da coleta de dados apresentaram associação com a ausência de placa quando os imunossupressores foram analisados individualmente.

Não houve associação entre a presença de placa aterosclerótica e a dose de prednisona em uso no momento do estudo ($p=0,177$), a dose máxima de prednisona usada durante o acompanhamento do lúpus ($p=0,111$) e a dose acumulada de prednisona ($p=0,176$). O maior tempo de uso de prednisona e a menor dose média

de prednisona associaram-se à presença de placas ($p=0,032$ e $p=0,002$, respectivamente) (Tabela 5).

A regressão logística, com 163 pacientes, incluiu as variáveis: idade, idade ao diagnóstico, tempo de doença, HF, circunferência abdominal, menopausa, HAS, tabagismo, DM, $c\text{-LDL}>100\text{mgdl}$, hipertrigliceridemia, escore de risco de Framingham, nefrite e uso de imunossupressores no momento do estudo. As variáveis associadas de forma independente à presença de placas ateroscleróticas foram tabagismo ($p=0,004$), $c\text{-LDL}>100\text{mgdl}$ ($p=0,045$) e o escore de Framingham ($p=0,006$). O uso de imunossupressor no momento da coleta de dados correlacionou-se de forma independente à ausência de placas ($p=0,032$) (Tabela 6).

O tempo de uso da prednisona, dose média de prednisona e o uso de metilprednisolona endovenosa não apresentaram associação negativa ou positiva com a presença de placa aterosclerótica.

Associação entre fatores de risco para doença arterial coronariana e características do LES e EMI

Na análise univariada, o valor da EMI foi significativamente maior em pacientes que apresentavam HF positiva ($p=0,009$), HAS ($p<0,001$), hipertrigliceridemia ($p=0,047$), DM ($p=0,033$), obesidade ($p=0,026$) e obesidade abdominal ($p=0,009$) e que estavam na menopausa ($p<0,001$). Ainda, houve correlação forte entre EMI e idade ($r_s=0,635$, $p<0,001$), correlação moderada EMI entre e o escore de risco de Framingham ($r_s=0,524$, $p<0,001$) e correlação fraca entre EMI e o número de fatores de risco para DAC por indivíduo ($r_s=0,361$, $p<0,001$) (APÊNDICE F).

Dentre as características clínico-laboratoriais do LES houve correlação moderada entre EMI e idade ao diagnóstico ($r_s=0,48$, $p<0,001$) e correlação fraca

entre EMI e o tempo de doença ($r_s=0,34$, $p<0,001$) e o índice de dano modificado ($r_s=0,273$, $p<0,001$). O uso de imunossupressores no momento da coleta de dados [EMI=0,60mm (0,52-0,65mm) versus EMI=0,63mm (0,57-0,77mm)] e durante o acompanhamento do LES [EMI=0,60mm (0,53-0,70mm) versus EMI=0,63mm (0,59-0,81mm)] estiveram associados ao menor valor da EMI ($p=0,001$ e $p=0,010$, respectivamente). O uso de prednisona no momento do estudo associou-se à maior EMI [EMI=0,63mm (0,53-0,70mm) versus EMI=0,60mm (0,60-0,79mm), $p=0,033$]. A EMI correlacionou-se positivamente ao tempo de uso da prednisona ($r_s=0,305$, $p<0,001$) e negativamente à dose média de prednisona ($r_s=-0,288$, $p<0,001$) sendo consideradas correlações fracas (APÊNDICE F).

A regressão linear múltipla mostrou associação entre EMI e idade, quando somente os fatores de risco para DAC foram incluídos no modelo ($p<0,001$). Quando somente as características clínico-laboratoriais do LES foram incluídas, permaneceram no modelo final, o tempo de uso da prednisona ($p<0,001$) e a idade ao diagnóstico ($p<0,001$). Novo modelo incluindo idade e tempo de uso da prednisona mostrou associação independente entre idade e EMI ($p<0,001$) e tempo de uso da prednisona e EMI ($p=0,020$). Todos os modelos tinham coeficiente de determinação (r^2) de 0,4 (APÊNDICE G).

3.2.6 Discussão

A frequência de placa aterosclerótica encontrada no presente estudo foi de 9,3% em uma amostra representativa da população acompanhada no Serviço. Essa frequência encontra-se dentro da relatada na literatura que varia de 9% a 50%⁽¹⁶⁻²⁴⁾. Essa grande variação deve-se, provavelmente, aos diferentes desenhos dos estudos analisados e às características das populações investigadas. Por exemplo, a média de idade nas publicações varia de 33,7 anos⁽²¹⁾ a 52,2 anos⁽¹⁹⁾. Outro importante fator está relacionado à diversidade na definição de placa aterosclerótica: variações desde EMI maior que 1,0mm⁽¹⁹⁾, 1,2mm⁽²⁵⁾, 1,3mm⁽²²⁾ até o utilizado neste estudo (área de protrusão na parede do vaso em direção ao lúmen) e em outros^(16-18, 23).

A presente pesquisa enfatiza a importância de fatores de risco tradicionais em pacientes com LES: o tabagismo, o escore de risco de Framingham e a presença do c-LDL > 100 mg/dl foram associados, de forma independente, à presença de placa aterosclerótica em pacientes com LES. A aterosclerose caracteriza-se pelo envolvimento sistêmico de leitos vasculares e a presença de alterações ateroscleróticas em carótidas associa-se, de forma significativa, aos fatores de risco para aterosclerose^(37, 38), à doença arterial coronariana diagnosticada através de angiografia⁽³⁹⁾ e à ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio^(12, 13).

De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que identifica o nível de c-LDL > 100 mg/dl como um fator independentemente associado à presença de placa. Wajed *et al.*⁽⁴⁰⁾ já haviam sugerido que, em pacientes com LES, o objetivo do tratamento da dislipidemia deveria ser atingir níveis de c-LDL menores que 100 mg/dl. No entanto, essa sugestão baseou-se nos níveis de corte utilizados em

doentes com DM tipo 2 pois os dois grupos de pacientes, lúpicos e diabéticos, seriam comparáveis quanto ao alto risco de DCV manifesta. O presente estudo mostra que níveis de c-LDL acima de 100 mg/dl associam-se à aterosclerose em pacientes com lúpus, endossando a sugestão de um controle rigoroso dos níveis de c-LDL neste grupo de indivíduos.

A associação entre uso de corticóide em pacientes com LES e aterosclerose é controversa. Os corticóides estariam associados ao aparecimento de fatores de risco, numa relação dose dependente. Além disso, quanto maior a dose dos corticóides, maior a gravidade e a atividade do LES, ficando difícil interpretar qual ou quais desses aspectos seriam mais importantes. Em duas publicações em que foi avaliada a dose acumulada durante todo o período de doença os autores encontraram associação independente entre maior dose acumulada e aterosclerose subclínica^(16, 22). No trabalho de Manzi *et al.*⁽¹⁶⁾ a maior dose acumulada de prednisona, bem como o maior tempo de uso do corticóide, associaram-se à presença de placa em modelo controlado para idade. Esses autores observaram associação entre a dose acumulada e o tempo de uso de prednisona e a pressão arterial sistólica, também fator de risco independente para aterosclerose. Em análise univariada, Doria *et al.*⁽²²⁾ encontraram associação entre placa aterosclerótica, definida com EMI>1,3mm, e a presença de doença renal, o uso de azatioprina, a maior atividade de doença no início de estudo e a dose acumulada de prednisona. Esses fatores seriam indicadores de maior gravidade do LES. No modelo multivariado, o fator mais fortemente associado à aterosclerose foi a dose acumulada de prednisona. Outros estudos, no entanto, não encontraram associação entre dose acumulada de prednisona e aterosclerose subclínica, coincidindo com os resultados do presente trabalho^(18, 24, 25).

Associação negativa entre o uso de imunossupressores no decorrer da doença e a presença de placa aterosclerótica já havia sido descrita por Roman *et al*⁽¹⁷⁾. No entanto, no modelo em que se avaliou essa associação não foi incluída a idade. Ainda assim os autores sugeriram dois padrões do LES, o primeiro, de doença mais leve e maior risco de aterosclerose. O segundo, de doença mais grave, com maior utilização de imunossupressores, e associado à menor frequência de placas ateroscleróticas. Os dados da presente pesquisa corroboram a hipótese de que o uso de imunossupressores poderia ser um fator de proteção para o surgimento de doença aterosclerótica, já que, em modelo corrigido para idade e outros fatores de risco, a ausência do uso de imunossupressores associou-se à presença de placa aterosclerótica.

As relações entre uso de corticóides, imunossupressores e placa aterosclerótica enfatizam a importância das interações, ainda não totalmente esclarecidas, entre fatores de risco para DAC, inflamação, tratamento do LES e eventos cardiovasculares em pacientes com lúpus. Na população geral, e em mulheres em particular, marcadores de inflamação, em especial a proteína C reativa ultra-sensível, mostraram associação com a presença de DCV manifesta e acrescentaram informação à estimativa de risco de eventos coronarianos quando associados aos fatores de risco tradicionais^(3, 4). Ainda não foi encontrado um marcador de inflamação que se associe de forma consistente à presença de aterosclerose subclínica nos pacientes com LES. Medidas de inflamação no lúpus, como velocidade de hemossedimentação, níveis de frações do complemento sérico - C3 e C4, positividade do anticorpo anti-DNA nativo, albumina sérica, fibrinogênio e proteína C reativa, já foram estudados e não mostraram associação consistente com a presença de placa aterosclerótica^(16, 20, 22). Roman *et al*⁽¹⁸⁾ investigaram a

associação entre proteína C reativa, interleucina-6 e receptor de fator de necrose tumoral, dentre outros marcadores de inflamação, e não encontraram associação entre esses e a presença de placa aterosclerótica em indivíduos com LES. Recentemente, McMahon *et al.*⁽⁴¹⁾ relataram associação entre colesterol de alta densidade (c-HDL) pró-inflamatório e a presença de placa aterosclerótica em um estudo controlado de indivíduos com lúpus. Interessantemente, Maksimowicz-McKinnon *et al.*⁽⁴²⁾ encontraram associação positiva entre placa aterosclerótica e C3 aumentado (>120 mg/dl), sendo esse achado indicativo da associação entre aterosclerose e baixa atividade do LES. Tal associação levanta a hipótese que a cronicidade da inflamação no LES seria mais importante do que a sua gravidade na aterogênese destes indivíduos. Em contrapartida à doença subclínica, Svenungsson *et al.*⁽¹⁹⁾ encontraram associação positiva entre eventos cardiovasculares e proteína C reativa em estudo transversal. Recentemente, o mesmo grupo encontrou associação entre doença cardiovascular manifesta e receptor de fator de necrose tumoral solúvel e fibrinogênio em estudo prospectivo. Todavia, não encontraram associação entre placa aterosclerótica e os marcadores inflamatórios⁽⁴³⁾.

A EMI, apesar de predizer eventos coronarianos e cerebrovasculares e de estar associada aos fatores de risco para DAC na população geral^(12, 38, 44-46), não esteve associada, no presente estudo, a nenhum outro fator de risco tradicional, exceto a idade. O aumento difuso da EMI, não associado à presença de placa aterosclerótica, é freqüente em indivíduos idosos, sendo a idade um dos principais fatores determinantes da medida da EMI^(45, 47). Segundo Bond em comunicação pessoal a Salonen, relatada em 1993⁽⁴⁸⁾, o espessamento médio-intimal, como resultado de alterações difusas em bifurcações vasculares, estrias gordurosas ou hipertrofia de células musculares da média, precede a aterosclerose. No entanto, é

impossível identificar qual região da parede vascular espessada irá desenvolver a placa aterosclerótica propriamente dita. Sol *et al.*⁽⁴⁹⁾ consideraram que a EMI não acrescentaria informações significativas para discriminação entre pacientes com maior ou menor risco de desenvolvimento de DCV entre populações de alto e baixo risco para eventos.

Não existe relato prévio na literatura da associação independente entre EMI e tempo de uso de prednisona. O tempo de uso de prednisona pode ser tanto um marcador da duração e gravidade do próprio LES, significando maior tempo de exposição à inflamação crônica, ou pode representar o efeito deletério do corticóide na aterogênese.

Este estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de uma avaliação transversal, na qual a relação de causalidade não pode ser estabelecida. A análise de algumas variáveis utilizadas, especialmente as associadas ao LES, foram coletadas retrospectivamente em prontuário médico. No entanto, esses pacientes são, em sua maioria, acompanhados no Serviço desde o início da doença, o que permite acesso confiável às informações coletadas. A baixa frequência de placa aterosclerótica encontrada reduz o valor da análise estatística. Além disso, a ausência de um grupo controle impede a avaliação mais detalhada a respeito dessa baixa frequência. Desse modo, com o delineamento aqui utilizado, é impossível saber se a baixa frequência de placa é característica da população encontrada na área de abrangência do estudo ou da população de lúpus estudada.

Concluindo, a presença de aterosclerose subclínica associou-se tanto a fatores de risco tradicionais para DAC como a fatores associados ao LES, especialmente, à ausência do uso de imunossupressores. Os resultados sugerem que o controle adequado da dislipidemia em lúpicos, com o objetivo de manter o c-LDL abaixo de

100mg/dl, deveria ser prioridade na prática clínica. O real impacto de tal modificação na morbidade e mortalidade no LES permanece assunto de interesse e dúvida, devendo motivar pesquisas futuras.

3.2.7 Referências

1. Bernatsky R, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2250-7.
2. 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.
3. 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.
4. 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. *New Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
5. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
6. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isemberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2004;43(7):924-9.
7. 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;44:2331-7.
8. 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(5):408-15.
9. 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;93:513-9.
10. Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:672-5.
11. Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: change the face of cardiovascular research. *Lupus*. 2000;9:176-82.
12. Chambless LE, Heiss G, Folsom 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.
13. 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.
 14. Sutton-Tyrrel K, Jr SKW, Thompson T, Kelsey SF. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke.* 1992;23(2):215-20.
 15. Riley A, Barnes RW, Applegate WB, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis - The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke.* 1992;23(8):1962-8.
 16. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, et al. Prevalence and risk factors or carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):51-60.
 17. 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(1):663-6.
 18. 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(25):2399-406.
 19. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887-93.
 20. 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.
 21. 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. *Rheumatology.* 2003;42:645-51.
 22. 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;62:1071-7.
 23. 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(1):151-9.

24. 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.
25. Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2005;44:756-61.
26. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
27. 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: 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.* 1998;19:1434-503.
28. 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(19):2486-97.
29. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2004;27(suppl 1):S5-S10.
30. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada/Coordenação Geral de Alta Complexidade, Coordenação de Hipertensão e Diabetes. Prevenção clínica de doenças cardiovascular, cerebrovascular e renal. Manual prático para profissionais do Sistema Único de Saúde. Brasil; 2006. p. 1-39.
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(3):363-9.
32. 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(7):1309-11.
33. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
34. Bland JM. Measurement error. *Br Med J.* 1996;312(7047):1654.
35. 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.

36. Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intimal-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol.* 1997;70:85-9.
37. 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(3):250-6.
38. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1992;23(12):1752-60.
39. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation.* 1990;82:1230-42.
40. 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(1):7-12.
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(9 suppl):S522.
42. Maksinowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2458-63.
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 and Rheumatism.* 2006;54(9 suppl):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;96:1432-7.
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;30:841-50.
46. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128:262-9.
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(4):830-4.

48. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression. *Circulation*. 1993;87(suppl II):SII 56-65.
49. Sol ALD, Moons KGM, Hollander M, et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:1532-8.

3.2.8 Ilustrações

Quadro 1 Definição de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e de eventos cardiovasculares ateroscleróticos

Fator de Risco	Definições
Evento coronariano prévio	Relato de história de IAM, angioplastia ou CRVM
AVCi	História de AVCi com déficit focal com duração maior que 24 horas ou seqüela ao exame físico
Doença arterial periférica	Queixa de claudicação intermitente ou déficit de pulso distal de membros inferiores, associado a índice tornozelo-braço menor que 0,9 ao Doppler, ou amputação de extremidades, cirurgia de bypass ou arteriografia demonstrando obstrução arterial
História Familiar Positiva para evento coronariano precoce	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 $\geq$ 140mmHg ou PAD $\geq$ 90mmHg em pelo menos duas ocasiões ou uso de antipertensivo
Tabagismo	Uso de qualquer quantidade de tabaco no último mês
Obesidade	Índice de massa corporal acima de 30 Kg/m ²
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal, medida na crista ilíaca, maior que 88cm em mulheres e 102cm em homens
Diabetes mellitus	Glicemia de jejum $\geq$ 126mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina
Dislipidemia	CoLT $\geq$ 200mg/dl ou c-HDL<40mg/dl ou c-LDL $\geq$ 130mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
Hipertrigliceridemia	TGLs $\geq$ 150mg/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>20mUI/ml
Menopausa precoce	Diagnóstico de menopausa, segundo critérios acima, antes dos 40 anos

,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 folículo estimulante

Tabela 1 Características clínico-laboratoriais e de tratamento de 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Características Clínico-laboratoriais*	Pacientes com LES N (%)
Manifestações Mucocutâneas**	139 (80,8)
Serosite	54 (31,4)
Artrite	111 (64,5)
Manifestações Neuropsiquiátricas***	26 (15,1)
Alterações Hematológicas	151 (87,8)
Leucopenia/Linfopenia	148 (98,0)
Plaquetopenia	25 (16,6)
Anemia hemolítica	27 (17,9)
Vasculite cutânea	58 (33,7)
Nefrite§	105 (61,0)
Proteinúria $\geq 3,5\text{g}/24$ horas	41 (39,0)
FAN positivo	172 (100)
Anti-Sm positivo†	46 (27,2)
Anti-DNA nativo positivo‡	80 (46,8)
VDRL falso positivo‡	13 (7,6)
LA positivo	39 (23,1)
aCL positivo†	23 (13,4)
SAAF	9 (5,2)
Corticóide (atual)	136 (79,1)
Antimalárico (atual)	88 (51,2)
Imunossupressor (acompanhamento)	120 (69,8)
Imunossupressor (atual)	78 (45,3)
Ciclofosfamida (acompanhamento)	89 (51,7)
Ciclofosfamida (atual)	23 (13,4)
Azatioprina (acompanhamento)	81 (47,1)
Azatioprina (atual)	26 (20,9)

LES=lúpus eritematoso sistêmico, FAN= fator anti núcleo, Anti-DNA nativo=anticorpo anti-ácido desoxirribonucléico nativo, anti-Sm=anticorpo anti-Smith, VDRL= venereal disease research laboratory, LA= anticorpo anticoagulante lúpico, aCL= anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM, SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide.

*Características clínico-laboratoriais de acordo com os critérios de classificação para LES do Colégio Americano de Reumatologia, exceto quando indicado.

**Manifestações mucocutâneas=eritema malar, fotossensibilidade, lúpus discóide, lúpus cutâneo subagudo e úlceras mucosas.

***Manifestações neuropsiquiátricas=psicose, convulsão, alteração de nervo craniano e mielite transversa.

§Definida como: proteinúria superior a 0,5g/24hs ou $\geq 3+$ 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

†Não pesquisado em três pacientes ‡Não pesquisado em um paciente

Tabela 2 Associação entre a presença de placa aterosclerótica e fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, variáveis categóricas, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Fatores de Risco Tradicionais*	Com placa N=16	Sem placa N=156	OR (IC-95%)	p**
Sexo feminino	16 (100)	149 (95,5)	—	1,000
História Familiar	6 (37,5)	6 (11,7)	4,53 (1,47 – 13,97)	0,013
Dislipidemia	7 (43,8)	63 (40,4)	1,15 (0,41 – 3,24)	0,795
c-LDL>100 mg/dl	12 (75,0)	62 (39,7)	4,55 (1,40 – 14,75)	0,008
Colesterol Total≥200 mg/dl	4 (25,0)	30 (19,2)	1,4 (0,422 – 4,265)	0,525
c-LDL≥130 mg/dl	4 (25,0)	27 (17,3)	1,59 (0,48 – 5,32)	0,494
c-HDL<40 mg/dl	3 (18,8)	44 (28,2)	0,59 (0,16 – 2,16)	0,562
TGL≥150 mg/dl	9 (56,3)	42 (26,9)	3,49 (1,22-9,96)	0,021
DM	4 (25)	6 (3,8)	8,33 (2,07 – 33,63)	0,008
HAS	14 (87,5)	70 (44,9)	8,6 (1,89 – 39,12)	0,001
Obesidade	3 (18,8)	33 (21,2)	0,86 (0,23 – 3,2)	1,000
Obesidade abdominal	9 (56,3)	66 (42,3)	1,75 (0,62 – 4,95)	0,303
Tabagismo	6 (37,5)	17 (10,9)	4,91 (1,58 – 15,19)	0,010
Menopausa	14 (87,5)	53 (35,6)	12,68 (2,78 – 57,92)	<0,001
Síndrome Metabólica	5 (41,7)	41 (27,3)	1,90 (0,57 – 6,32)	0,324

LES= lúpus eritematoso sistêmico; Ilq=intervalo interquartil; DP=desvio padrão; c-LDL=colesterol de baixa densidade; c-HDL=colesterol de alta densidade; TGLs=triglicérides; DM=diabetes mellitus; HAS=hipertensão arterial sistêmica.

* Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado.

**Associação entre placa aterosclerótica e variáveis contínuas foi realizada através do teste t-student ou U Mann-Whitney e análise entre proporções pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Tabela 3 Associação entre a presença de placa aterosclerótica e fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 172 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, variáveis contínuas, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Fatores de Risco Tradicionais	Com placa N=16	Sem placa N=156	p*
Idade (anos)**	53,2 (7,9)	37 (10,3)	0,006
Colesterol total (mg/dl)	188,5 (167,0-203,5)	163,0 (145,0-189,0)	0,052
c-LDL (mg/dl)	109,5 (93,5-123,0)	92,5 (74,0-115,5)	0,072
c-HDL (mg/dl)	45,0 (40,0-54,0)	4,0 (38,0-57,5)	0,721
TGLs (mg/dl)	162,5 (123,0-211,5)	112,0 (79,5-153,5)	0,016
PAS mmHg	130 (122-140)	120 (110-132)	0,004
PAD mmHg	80 (78-90)	80 (74-80)	0,076
IMC (Kg/m²)	26,2 (24,8-27,8)	25,2 (23,0-29,0)	0,318
Circunferência abdominal	90,5 (87,0-101,5)	87,0 (79,0-96,0)	0,076
N de FR	3 (2-4)	1 (0-2)	<0,001
Escore de risco de Framingham	8,5 (5-13)	1 (1-3)	<0,001

Dados apresentados como mediana (Iq) exceto quando indicado ** (média e DP)

c-LDL=colesterol de baixa densidade, c-HDL=colesterol de alta densidade, TGLs=triglicérides, PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; IMC=índice de massa corporal, N de FR=número de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana incluindo idade e sexo, história familiar positiva para evento coronariano precoce, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertrigliceridemia.

* t-student ou Mann-Whitney, quando apropriado

Tabela 4 Associação entre a presença de placa aterosclerótica e fatores clínicos e laboratoriais associados ao lúpus eritematoso sistêmico em 172 pacientes, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Variável*	Com Placa (N=16)	Sem Placa (N=156)	OR (IC95%)	p**
Idade ao diagnóstico (anos) média (DP)	39 (14,5)	26 (12,8)	—	<0,001
Tempo de doença (meses) mediana (Ilq)	133,5 (116,0-202,0)	90,5 (51,5-144,0)	—	0,003
Tempo de acompanhamento (meses) mediana (Ilq)	112,5 (79,5-152,0)	80,0 (52,0-128,0)	—	0,066
Índice de dano modificado mediana (Ilq)	2,0 (1,0-3,5)	1,0 (0-2,0)	—	0,104
Manifestações Mucocutâneas†	16 (100,0)	123 (78,8)	—	0,044
Serosite	2 (12,5)	52 (33,3)	0,29 (0,06-1,30)	0,098
Artrite	10 (62,5)	101 (64,7)	0,91 (0,31-2,63)	1,000
Manifestações Neurológicas‡	1 (6,3)	25 (16,0)	0,35 (0,04-2,77)	0,472
Vasculite	5 (31,3)	53 (34,0)	0,88 (0,29-2,68)	1,000
Manifestações Hematológicas	13 (81,3)	138 (88,5)	0,57 (0,15-2,18)	0,419
Nefrite§	4 (25,0)	101 (64,7)	0,18 (0,06-0,59)	0,003
Proteinúria nefrótica	0	41 (26,3)	—	0,014
Proteinúria nefrótica (105)	0	41 (40,6)	—	0,154
Anti-Sm positivo	1 (6,7)	45 (29,2)	0,17 (0,02-1,36)	0,072
Anti-DNA nativo positivo	4 (26,7)	76 (48,7)	0,38 (0,12-1,25)	0,114
VDRL positivo	1 (6,3)	12 (7,7)	0,79 (0,10-6,54)	1,000
LA positivo	3 (18,8)	20 (12,8)	1,57 (0,41-6,00)	0,453
aCL positivo	4 (25,0)	35 (22,9)	1,12 (0,34-3,70)	0,765
SAAF	2 (12,5)	7 (4,5)	3,04 (0,58-16,06)	0,199

DP=desvio padrão, Ilq=intervalo interquartil, Anti-DNA nativo=anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico nativo, anti-Sm=anticorpo anti-Smith, VDRL=*veneral disease research laboratory*, LA=anticoagulante lúpico, aCL=anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM, SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide.

*Dados expressos número (proporção) exceto quando indicado

**Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson ou t-student ou Mann-Whitney quando apropriado

†Manifestações mucocutâneas=eritema malar, fotossensibilidade, lúpus discóide, lúpus cutâneo subagudo e úlceras mucosas. ‡Manifestações neuropsiquiátricas=psicose, convulsão, neuropatia craniana e mielite transversa.

§Definida como: proteinúria>0,5g/24hs ou >3+ em exame de urina de rotina, cilindros celulares, biópsia renal compatível ou doença renal terminal (com ou sem transplante) atribuída à nefrite lúpica

Tabela 5 Associação entre a presença de placa aterosclerótica e características do tratamento do lúpus eritematoso sistêmico em 172 pacientes, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Variável*	Com Placa (N=16)	Sem Placa (N=156)	OR (IC95%)	p**
Antimalárico	11 (68,8)	77 (49,4)	2,26 (0,75-6,8)	0,190
Imunossupressor (acompanhamento)	5 (31,1)	115 (73,7)	0,16 (0,01-0,05)	0,001
Imunossupressor (atual)	1 (6,3)	77 (49,4)	0,07 (0,01-0,53)	0,001
Ciclofosfamida (acompanhamento)	1 (6,3)	88 (56,4)	0,05 (0,01-0,4)	<0,001
Ciclofosfamida (atual)	1 (6,3)	22 (14,1)	0,41 (0,05-3,23)	0,699
Azatioprina (acompanhamento)	4 (25,0)	77 (49,4)	0,34 (0,11-1,11)	0,071
Azatioprina (atual)	0	36 (23,1)	—	0,026
Metilprednisolona	0	33 (21,4%)	—	0,044
Corticóide oral	12 (75,0)	124 (79,5)	0,77 (0,23-2,56)	0,747
Tempo de uso da prednisona (meses) mediana (IIq)	111,0 (88,0-174,5)	81,0 (47,5-136,5)	—	0,032
Dose de prednisona (atual) (mg) mediana (IIq)	5 (5-10)	10 (5-15)	—	0,177
Dose máxima de prednisona (mg) mediana (IIq)	40 (30-60)	60 (40-60)	—	0,111
Dose acumulada (g) mediana (IIq)	23,4 (14,0-32,8)	29,5 (16,5-46,8)	—	0,176
Dose média (mg/dia) mediana (IIq)	8,75 (5,64-10,68)	13,57 (9,34-18,62)	—	0,002

*Dados expressos número (proporção) exceto quando indicado

**Teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson ou t-student ou Mann-Whitney quando apropriado
IIq=intervalo interquartil

Tabela 6 Associação entre placa aterosclerótica em carótidas e fatores de risco tradicionais e associados ao lúpus eritematoso sistêmico em 163 pacientes – análise de regressão logística, Hospital das Clínicas da UFMG, 2005-2006

Variável	OR	IC (95%)	p
História familiar	5,75	0,941 – 35,119	0,058
Circunferência abdominal	1,06	0,988 – 1,142	0,102
Menopausa	6,45	0,788 – 52,812	0,082
Tabagismo	14,36	2,336 – 88.235	0,004
c-LDL>100 mg/dl	6,05	1,046 – 34,995	0,044
Escore de Framingham	1,28	1,072 – 1,526	0,006
Uso de imunossupressor	0,05	0,003 – 0,778	0,032

c-LDL=colesterol de alta densidade

Ajustado para: idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hipetrigliceridemia, nefrite, idade ao diagnóstico e tempo de doença.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, os autores pesquisaram diferentes aspectos relacionados à aterosclerose em pacientes com LES atendidos no ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG. A amostra estudada foi representativa dos pacientes acompanhados no ambulatório em relação às características demográficas avaliadas e às manifestações do LES, e é, dentro do conhecimento dos autores, a maior casuística nacional avaliada.

Em relação aos objetivos expressos nos artigos seguem-se abaixo as principais conclusões.

Artigo I:

1. A doença cardiovascular manifesta foi identificada em oito pacientes (4,7%) com onze diagnósticos diferentes, em uma amostra de indivíduos com idade média de 38,5 anos.
2. Somente 45 pacientes (26,2%) não apresentaram nenhum fator de risco tradicional para doença arterial coronariana dentre os pesquisados. O fator de risco mais freqüente foi a hipertensão arterial sistêmica (48,8%), seguido por obesidade abdominal (43,6%), dislipidemia (40,7%), menopausa (40,6%), hipertrigliceridemia (29,7%), obesidade (20,9%), história familiar positiva para evento coronariano precoce (14,0%), tabagismo (13,4%) e *diabetes mellitus* (5,8%).
3. Ressalta-se a freqüência de menopausa precoce identificada em 43,3% das pacientes na pós-menopausa e o nível de c-LDL acima de 100 mg/dl, encontrado em 44,8% dos indivíduos.

4. A pequena frequência de evento vascular apresentada no estudo tornou inadequada a análise da associação entre a doença cardiovascular manifesta, os fatores de risco tradicionais e as características relacionadas ao LES.

Artigo II:

1. Placa aterosclerótica foi identificada em 16 pacientes (9,3%).
2. A mediana (intervalo interquartil) da espessura média-intimal foi de 0,60mm (0,54-0,71mm).
3. Houve associação entre a presença de placa aterosclerótica e a espessura média-intimal ($p < 0,001$).
4. Os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana associados de forma independente à presença de placa em carótidas nos indivíduos estudados foram tabagismo ($p = 0,004$), c-LDL > 100 mg/dl ($p = 0,044$) e o escore de risco de Framingham ($p = 0,006$).
5. O uso de imunossupressor associou-se de forma independente à ausência de placa aterosclerótica ($p = 0,032$).
6. O único fator de risco tradicional para doença arterial coronariana que se associou de forma independente à maior medida da espessura média-intimal em modelo incluindo apenas esses fatores de risco foi a idade ($p < 0,001$).
7. Idade ao diagnóstico ($p < 0,001$) e tempo de uso de prednisona ($p < 0,001$) associaram-se à espessura média-intimal no modelo de regressão linear múltipla que incluiu apenas variáveis relacionadas ao LES.

8. Idade ($p<0,001$) e tempo de uso de prednisona ($p=0,020$) foram as variáveis associadas de forma independente à espessura média-intimal em modelos incluindo os fatores de risco tradicionais e as características relacionadas ao LES.

Algumas limitações foram identificadas durante o estudo. Primeiro, a coleta de dados referente ao LES foi realizada, em grande parte, retrospectivamente em prontuário médico. No entanto, as características clínicas, laboratoriais e de tratamento foram coletadas de forma objetiva e bem definida em pacientes com seguimento no ambulatório durante a maior parte do curso de sua doença, o que possivelmente minimizou tal limitação.

Segundo, devido à baixa frequência de indivíduos com placa aterosclerótica, é possível que fatores de risco potencialmente associados à aterosclerose não tenham sido identificados. Como exemplo citamos a síndrome do anticorpo antifosfolípide e os anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico que em outras séries já foram associados à presença de aterosclerose subclínica.

Como o desenho de estudo não incluiu grupo controle de indivíduos saudáveis, a baixa frequência, tanto de eventos cardiovasculares como de placa aterosclerótica, em relação à maioria dos trabalhos publicados na literatura não pode ser abordada. Permanece a dúvida se essa frequência baixa seria característica da população geral na área de abrangência do estudo, que teria taxas mais baixas de doença aterosclerótica em relação à população de outras coortes estudadas, ou se seria uma característica das pacientes com LES atendidas no ambulatório do Hospital da Clínicas-UFMG.

Assim como a aterosclerose clínica e subclínica, não é possível comparar a frequência de fatores de risco tradicionais ou de identificar o LES como fator de risco isolado no presente estudo. Esses são os objetivos mais importantes de futuros estudos que possam ser realizados no Serviço.

O impacto de medidas terapêuticas, farmacológicas ou comportamentais, na prevenção da aterosclerose em pacientes com LES figura como o maior objetivo a ser avaliado em novas pesquisas.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Carta de Esclarecimento

CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PACIENTES

Universidade Federal de Minas Gerais

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.

O nosso objetivo em uma primeira parte é identificar nos pacientes com lúpus que fazem o acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia do HC/UFMG qual a frequência de “infarto do coração”, “angina”, “derrame” e insuficiência vascular periférica sintomática, e qual a frequência dos fatores de risco para o aparecimento destas doenças. Em uma segunda parte, estudaremos também a presença de aterosclerose nas artérias carótidas, do pescoço, realizando a ultra-sonografia destas artérias.

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, para que medidas possam ser tomadas 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. Gilda Aparecida Ferreira ou Dra. Rosa Weiss Telles no mesmo dia de sua consulta. Durante o exame físico serão medidas 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 ultra-sonografia 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. Pode ainda decidir participar da primeira parte do estudo e não querer fazer a ultra-sonografia do pescoço. 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.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento

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 “A prevalência de doença cardiovascular e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no Serviço de Reumatologia do HC/UFMG”.

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 **Prevalência de Doença Cardiovascular Aterosclerótica e de fatores de risco no Lúpus Eritematoso Sistêmico**.

Em relação à realização da ultra-sonografia de carótidas:

- concordo em submeter-me à realização do exame ()
- não concordo em submeter-me à realização da ultra-sonografia ().

paciente

Testemunha

Pesquisador

Belo Horizonte, _____ de _____ de 200____.

APÊNDICE C – Protocolo de Pesquisa

Nome: _____
 Data nasc.: ____ / ____ / _____ Data protocolo: ____ / ____ / _____
 SAME: _____ Protocolo: ____ Sexo (0. fem. 1. masc.): ____

DOENÇA CARDIOVASCULAR manifesta

(0. não 1. sim 7. não sabe 8. não realizado 9. não se aplica)

Evento Coronariano Prévio: ____ Data ECoP: ____ / ____ / _____

HP angioplastia: ____ HP CRVM: ____ HP de IAM: ____

Dor torácica: ____ Data DorT: ____ / ____ / _____

Classe Cass: ____ (0. não 1. Não cardíaca 2. Dor precordial atípica 3. *Angina pectoris*)

Classe CCS: ____ (0. ausente 1. Classe I 2. Classe II 3. Classe III 4. Classe IV)

Ex. compl. confirma ICo se *Angina pectoris* ou dor atípica: ____

TE: ____ Data TE: ____ / ____ / _____

Cintilografia: ____ Data CINT: ____ / ____ / _____

Cat: ____ Data Cat: ____ / ____ / _____

AVC isquêmico: ____ Data AVC: ____ / ____ / _____

Ins. Vasc. Perif.: ____ Data IVP: ____ / ____ / _____

Claudicação Intermitente: ____

Déficit de pulso: ____ Qual: _____

Amputação: ____ Data Amp: ____ / ____ / _____

Bypass de MMII: ____ Data Byp: ____ / ____ / _____

Índice Tornozelo-braço: ____ Data ITB: ____ / ____ / _____

(0. normal 1. alterado 8. não realizado 9. não se aplica)

Valor ITB: ____ . ____

FATORES DE RISCO TRADICIONAIS:

História familiar (0. não 1. sim 7. não sabe): ____

HAS (0. não 1. pregressa 2. atual 3. pregressa e atual): ____

Data de início da HAS: ____ / ____ / _____

Data de término se HAS pregressa: ____ / ____ / _____

Tempo total de HAS: ____ meses

Uso de anti-hipertensivo (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

PA Sistólica atual: ____ mmHg

PA Diastólica atual: ____ mmHg

Tabagismo (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

Data de início do tabagismo: ____/____/____

Data de término, se tabagismo pregresso: ____/____/____

Tempo total de tabagismo: ____meses

Obesidade (0. não 1. sim): ____ IMC: ____ Kg/m²

Altura: ____m Peso: ____ Kg

Obesidade abdominal(0. não 1. sim): ____

Circunferência abdom.: ____cm

Diabetes mellitus (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

Data de início DM: ____/____/____

Data de término se DM pregresso: ____/____/____

Uso de hipoglicemiante oral (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

Uso de insulina (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

Tempo total de DM: ____meses

Última Glic jejum: ____ DataGlic: ____/____/____

Dislipidemia: ____

(0. não 1. pregressa variável 2. pregressa persistente 3. atual 4. pregressa variável e atual 5. pregressa persistente e atual 9. não se aplica)

Data início se Dislipidemia pregressa persistente ou atual: ____/____/____

Data término se Dislipidemia pregressa persistente: ____/____/____

Uso de hipolipemiante (0. não 1. pregresso 2. atual 3. pregresso e atual): ____

Tempo de dislipidemia: ____meses Número de dosagens do perfil: ____

DataPerfil: ____/____/____ Último Col T: ____ mg/dl

Último C-LDL: ____ mg/dl Último C-HDL: ____ mg/dl

Triglicerídeos: ____ mg/dl DataTGLs: ____/____/____

RISCO ESTIMADO 10 ANOS (Escore de Framingham): ____%

MENOPAUSA (0. não 1. sim 7. não sabe 9. não se aplica): ____

DataMenopausa: ____/____/____ IdadeMen: ____ anos

Menopausa Precoce (<40anos): ____ Tempo Men: ____ meses

Ausência de fluxo menstrual espontâneo há >12 meses: ____

TRH: ____ Irregularidade menstrual/amenorréia e FSH > 20: ____

MEDICAÇÕES: (0. nunca usou 1. uso pregresso 2. uso atual 3. pregresso e atual)

Corticóide: ____

Data início da PDN: ____/____/____

Data término da PDN: ____/____/____

Tempo de uso da prednisona: ____ meses

Dose atual: ____ mg/dia ____ mg/Kg Dose máxima: ____ mg/dia

Antimaláricos: ____ Tempo do uso de antimaláricos: ____ meses

Data de início de antimaláricos: ____/____/____

Data de interrupção de antimaláricos: ____/____/____

Imunossupressores: ____

Azatioprina: ____ Ciclofosfamida: ____

Ciclosporina: ____ Metotrexato: ____

Micofenolato mofetil: ____

SAAF: ____ **Data:** ____/____/____

(0. não 1. sim 7. não sabe 8. não realizado 9. não se aplica)

Trombose vascular: ____ DataTromVasc: ____/____/____

Trombose venosa: ____ DataTV: ____/____/____

Trombose arterial: ____ DataTA: ____/____/____

Trombose de pequenos vasos: ____ DataTPV: ____/____/____

Morbidade Gestacional: ____ DataMG: ____/____/____

Morte fetal (maior ou igual a 10 sems): ____ DataMF: ____/____/____

Prematuridade (menor que 34 sems): ____ DataPre: ____/____/____

Três ou mais abortos (menor que 10 sems): ____ DataAb: ____/____/____

Alteração laboratorial (2x) (0. negativo 1. positivo 8. não realizado): ____

Anticardiolipina: ____

IgM1: ____ MPL DataIgM1: ____/____/____

IgG1: ____ GPL DataIgG1: ____/____/____

IgM2: ____ MPL DataIgM2: ____/____/____

IgG2: ____ GPL DataIgG2: ____/____/____

Anticoagulante lúpico: ____

TCK1: ____ DataTCK1: ____/____/____

TCK2: ____ DataTCK2: ____/____/____

TwvRd1: ____ DataTwvRd1: ____/____/____

TwvRd2: ____ DataTwvRd2: ____/____/____

TITT1: ____ DataTITT1: ____/____/____

TITT2: ____ DataTITT2: ____/____/____

Hexagonal1: ____ DataHex1: ____/____/____

Hexagonal2: ____ DataHex2: ____/____/____

LES:**Data da primeira consulta:** ____/____/____**Tempo de acompanhamento:** ____ meses**Data de diagnóstico:** ____/____/____**Tempo de doença:** ____ meses**Idade ao diagnóstico:** ____ anos**SLICC:** ____**Manifestações:** (0. não 1. sim 7. não sabe 8. não realizado)

mucocutânea: ____ serosite: ____

artrite: ____ neurológica: ____

hematológica: ____ vasculite: ____

leucopenia/linfopenia: ____

plaquetopenia: ____

anemia hemolítica: ____

nefrite: ____ se nefrite, proteinúria de 24 hs: ____g/24hs

última creatinina: ____ DataCreat: ____/____/____

Anticorpos: (0. negativo 1. positivo 8. não realizado)

FAN: ____ DataFAN: ____/____/____

Padrão: _____ Título 1: ____

Anti-Sm: ____ DataSm: ____/____/____

Anti-DNA: ____ DataDNA: ____/____/____

VDRL: ____ DataVDRL: ____/____/____

LA: ____ DataLA: ____/____/____

aCL: ____ DataaCL: ____/____/____

APÊNDICE D – Protocolo do estudo ultra-sonográfico de carótidas

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): _____

APÊNDICE E – Comparação das características de pacientes com LES que participaram do estudo sobre aterosclerose e os que não participaram

Tabela 1 Análise comparativa entre os pacientes que participaram do estudo de aterosclerose em LES e os que não participaram segundo dados demográficos, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Característica	N válido*	Participantes (N=172) N (%)	Não participantes (N=138) N(%)	p**
Sexo masculino	310	7 (4,1)	16 (11,6)	0,016
Cor não branca	285	111 (64,9)	71 (58,2)	0,465
Idade (anos) mediana (Ilq)	310	39,7 (30,6-47,3)	39,7 (30,9-47,7)	0,857
Idade diagnóstico (anos) mediana(Ilq)	310	27,0 (22,0-35,0)	28,5 (21,0-39,0)	0,322
Anos escolaridade mediana(Ilq)	289	8,0 (4,0-11,0)	6,5 (4,0-11,0)	0,332

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, Ilq=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 qui-quadrado 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 aterosclerose em LES e os que não participaram segundo dados clínicos e laboratoriais, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Característica	N válido*	Participantes (N=172) N (%)	Não participantes (N=138) N(%)	p**
Eritema malar	310	98 (57,0)	72 (52,2)	0,423
Úlceras orais	310	59 (34,3)	55 (39,9)	0,344
Lesão Discóide	310	56 (32,6)	42 (30,4)	0,714
Fotossensibilidade	310	90 (52,3)	62 (44,9)	0,210
Artrite	310	108 (62,8)	92 (66,7)	0,551
Serosite	310	49 (28,5)	48 (34,8)	0,268
Nefrite	310	99 (57,6)	69 (50,0)	0,208
Alteração neurológica	310	20 (11,6)	11 (8,0)	0,343
Alteração hematológica	310	143 (83,1)	113 (81,9)	0,880
Vasculite cutânea	307	53 (30,8)	33 (24,4)	0,250
FAN positivo	310	172 (100)	133 (96,4)	0,017
Alteração imunológica	310	120 (68,9)	83 (60,0)	0,092
aCL positivo	252	39 (23,1)	18 (21,4)	0,732
LA positivo	289	23 (13,7)	16 (13,4)	0,631
Anti-DNA positivo	294	70 (40,9)	49 (39,8)	0,904
Anti-Sm positivo	284	48 (28,6)	37 (31,9)	0,599
VDRL falso positivo	291	13 (7,6)	7 (5,8)	0,643

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, FAN=fator antinuclear, aCL=anticorpo anticardiolipina IgG ou IgM, LA=anticoagulante lúpico, anti-DNA=anticorpo anti ácido desoxirribonucleico de dupla hélice, anti-Sm=anticorpo anti Smith, VDRL=*veneral disease research laboratory*, Iq=intervalo interquartil.

Nota: Todos os participantes do estudo apresentavam dados referentes às características analisadas, exceto anti-DNA e VDRL não pesquisados em um paciente e anti-Sm e aCL não pesquisado em três. 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 qui-quadrado ou exato de Fisher.

APÊNDICE F – Análise univariada entre a espessura do complexo médio-intimal e os fatores de risco tradicionais e os associados ao LES

Tabela 1 Medida da espessura médio-intimal em 172 pacientes com LES, com e sem fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Fatores de Risco	Com FR	Sem FR	p*
	EMI Mediana (mm) (Ilq)	EMI Mediana (mm) (Ilq)	
Sexo**	0,60 (0,55-0,70)	0,55 (0,53-0,55)	0,737
HF***	0,66 (0,61-0,79)	0,60(0,53-0,70)	0,009
HAS	0,66 (0,58-0,78)	0,60 (0,51-0,62)	<0,001
Dislipidemia	0,63 (0,54-0,70)	0,60 (0,54-0,71)	0,708
c-LDL>100mg/dl	0,62 (0,55-0,72)	0,60 (0,53-0,71)	0,203
Colesterol Total ≥200mg/dl	0,63 (0,56-0,69)	0,60 (0,53-0,71)	0,569
c-LDL ≥130mg/dl	0,64 (0,55-0,70)	0,60 (0,54-0,71)	0,564
c-HDL <40mg/dl	0,61 (0,53-0,70)	0,60 (0,55-0,70)	0,817
TGLs ≥150mg/dl	0,63 (0,57-0,75)	0,60 (0,52-0,70)	0,047
DM	0,70 (0,62-0,86)	0,60 (0,53-0,70)	0,033
Tabagismo	0,62 (0,59-0,68)	0,60 (0,53-0,71)	0,287
Obesidade	0,65 (0,60-0,75)	0,60 (0,53-0,70)	0,026
Obesidade abdominal	0,63 (0,57-0,76)	0,60 (0,52-0,66)	0,009
Menopausa[#]	0,69 (0,61-0,80)	0,60 (0,50-0,63)	<0,001

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico EMI=espessura do complexo médio-intimal, Ilq=intervalo interquartil, FR=fator de risco, HF=história familiar positiva para evento coronariano precoce, HAS=hipertensão arterial sistêmica, c-LDL=colesterol de alta densidade, c-HDL=colesterol de baixa densidade, TGLs=triglicérides, DM=diabetes mellitus.

*Mann-Whitney

**Com FR=feminino Sem FR=masculino.

***em 170 pacientes que informaram a HF

[#]em 165 mulheres estudadas

Tabela 2 Correlação entre a espessura do complexo médio-intimal e os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 172 pacientes com LES, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variável	Coeficiente de Correlação	p*
Idade	0,635	<0,001
Colesterol Total	0,115	0,134
c-LDL	0,092	0,232
c-HDL	-0,052	0,495
Triglicérides	0,167	0,028
PAS	0,225	0,003
PAD	0,221	0,004
Glicemia	0,128	0,095
IMC	0,279	<0,001
Circunferência abdominal	0,295	<0,001
Número de fatores de risco/paciente**	0,361	<0,001
Escore de risco de Framingham	0,524	<0,001

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, c-LDL=colesterol de alta densidade, c-HDL=colesterol de baixa densidade, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, IMC=índice de massa corporal.

* Correlação de Spearman

**Dentre os seguintes fatores de risco: idade e sexo, história familiar positiva para evento coronariano precoce, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertrigliceridemia.

Tabela 3 Medida da espessura médio-intimal em 172 pacientes com e sem variáveis associadas ao LES, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variáveis*	Variável presente EMI Mediana (mm) (Iq)	Variável ausente EMI Mediana (mm) (Iq)	p**
Manifestações Mucocutâneas***	0,61 (0,55-0,73)	0,60 (0,50-0,66)	0,051
Serosite	0,60 (0,56-0,73)	0,60 (0,54-0,70)	0,568
Artrite	0,60 (0,55-0,76)	0,60 (0,54-0,66)	0,250
Manifestações Neurológicas†	0,61 (0,50-0,67)	0,60 (0,55-0,71)	0,658
Vasculite	0,60 (0,55-0,70)	0,60 (0,53-0,74)	0,707
Manifestações Hematológicas	0,60 (0,54-0,70)	0,64 (0,56-0,86)	0,264
Nefrite‡	0,60 (0,54-0,69)	0,62 (0,56-0,76)	0,156
Anti-Sm positivo#	0,60 (0,54-0,65)	0,60 (0,54-0,75)	0,266
Anti-DNA nativo positivo§	0,60 (0,53-0,70)	0,60 (0,55-0,72)	0,384
VDRL positivo§	0,56 (0,47-0,66)	0,60 (0,55-0,72)	0,140
LA positivo	0,60 (0,50-0,69)	0,60 (0,55-0,70)	0,474
aCL positivo#	0,60 (0,55-0,69)	0,60 (0,54-0,72)	0,585
SAAF	0,63 (0,50-0,67)	0,60 (0,55-0,71)	0,798
Prednisona	0,63 (0,53-0,70)	0,60 (0,60-0,79)	0,033
Antimalárico	0,60 (0,54-0,71)	0,61 (0,55-0,71)	0,982
Imunossupressor (atual)	0,60 (0,52-0,65)	0,63 (0,57-0,77)	0,001
Ciclofosfamida (atual)	0,58 (0,52-0,65)	0,60 (0,55-0,73)	0,085
Azatioprina (atual)	0,60 (0,51-0,66)	0,60 (0,55-0,74)	0,134

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico EMI=espessura do complexo médio-intimal, Iq=intervalo interquartil, Anti-Sm=anticorpo anti-Smith, Anti-DNA nativo=anticorpo antiácido desoxiribonucleico nativo, VDRL= teste do *venereal disease research laboratory*, LA=anticoagulante lúpico, aCL=anticardiolipina IgG ou IgM, SAAF=síndrome do anticorpo antifosfolípide.

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

**Mann-Whitney

***Inclui: eritema malar, fotossensibilidade, úlceras orais, lúpus discóide e lesão subaguda do LES

†Inclui: convulsão, psicose, mielite transversa, acidente vascular cerebral ou alteração de par craniano

‡Definida como: proteinúria superior a 0,5g/24hs ou $\geq 3+$ 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

§Não pesquisado em um paciente

#Não pesquisado em três pacientes

Tabela 4 Correlação entre a espessura do complexo médio-intimal e características clínico-laboratoriais e de tratamento do LES em 172 pacientes, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variável	Coeficiente de Correlação	p*
Idade ao diagnóstico (anos)	0,481	<0,001
Tempo de doença (meses)	0,341	<0,001
Tempo de acompanhamento (meses)	0,283	<0,001
Índice de dano (SLICC/ACR)	0,304	<0,001
Tempo de uso da prednisona (meses)	0,296	<0,001
Dose de prednisona na coleta (mg)	-0,158	0,039
Dose máxima de prednisona (mg)	-0,045	0,554
Dose acumulada (g)**	0,050	0,534
Dose média (mg/dia)**	-0,288	<0,001

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico, SLICC/ACR=Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology

* Correlação de Spearman

**em 151 pacientes que possuíam os dados disponíveis para cálculo da dose acumulada e, conseqüentemente, da dose média.

APÊNDICE G – Análise multivariada entre a espessura do complexo médio-intimal e os fatores de risco tradicionais e os associados ao LES

Tabela 1 Associação entre espessura média-intimal e fatores associados ao LES em 163 pacientes, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variável	Coeficiente B	IC (95%)	p
Idade ao diagnóstico do LES	-0,017	-0,021 _ -0,013	<0,001
Tempo de uso da Prednisona	-0,002	-0,003 _ -0,001	<0,001
Índice de dano (SLICC/ACR)	-0,024	-0,052 _ 0,004	0,098

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico; SLICC/ACR=*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*

$R^2=0,392$

Variável dependente: inverso do valor da espessura médio-intimal

Ajustado para: uso de imunossupressor no momento da coleta de dados e dose de prednisona na coleta de dados

Tabela 2 Associação entre espessura média-intimal e fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em 163 pacientes com LES, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variável	Coeficiente B	IC (95%)	p
Idade	-0,020	-0,023 _ -0,016	<0,001

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico

$R^2=0,386$

Variável dependente: inverso do valor da espessura médio-intimal

Ajustado para: história familiar de evento coronariano precoce, hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial sistólica, valor de triglicérides, diabetes mellitus, menopausa, obesidade, obesidade abdominal, escore de risco de Framingham.

Tabela3 Associação entre espessura média-intimal e os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana e os associados ao LES em 163 pacientes, Hospital das Clínicas-UFMG, 2005-2006

Variável	Coefficiente B	IC (95%)	p
Idade	-0,018	-0,022 _ -0,014	<0,001
Tempo de uso da Prednisona	-0,001	-0,001 _ -0,000	0,020

LES=Lúpus Eritematoso Sistêmico

$R^2=0,423$

Variável dependente: inverso do valor da espessura médio-intimal

Modelo com mesmo resultado quando ajustado para: história familiar de evento coronariano precoce, hipertensão arterial sistêmica, pressão arterial sistólica, valor de triglicérides, diabetes mellitus, menopausa, obesidade, obesidade abdominal, escore de risco de Framingham, uso de imunossupressor no momento da coleta de dados, dose de prednisona na coleta de dados, idade ao diagnóstico do LES e índice de dano (SLICC/ACR).

APÊNDICE H – Versão publicada do artigo I

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⁽¹⁾, Cristina Costa Duarte Lanna⁽²⁾, Gilda Aparecida Ferreira⁽³⁾,
Marco Antonio Parreiras de Carvalho⁽⁴⁾, Antonio Luiz Ribeiro⁽⁵⁾

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 ≥ 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 ≥ 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⁽¹⁾. 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 sobrevida 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⁽²⁻⁴⁾. A taxa de mortalidade secundária à doença aterosclerótica no lúpus varia entre 6% e 16%⁽⁵⁾ dos casos, podendo chegar a 30%⁽⁶⁾. A frequência de DAC em várias coortes foi determinada entre 4,9% e 10%^(4,6-9). Manzi *et al.*⁽⁴⁾ 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⁽¹⁰⁾ e associados à presença de doença cardiovascular manifesta no LES^(2,11,12).

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⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por outro lado, populações de alto risco para DAC, como pacientes com história progressiva de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, diabéticos e indivíduos com LES, devem ter controle mais rigoroso desses fatores de risco^(16,17).

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)^(18,19) 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⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Foram pesquisadas ainda as manifestações da síndrome do anticorpo antifosfolípide⁽²¹⁾ e mensurado o índice de dano, segundo proposição do SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*)⁽²²⁾.

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

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes melito (DM) e a dislipidemia foram classificados como pregressos, 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^(16,17), os pacientes também foram divididos baseando-se em valores de c-LDL ≥ 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⁽¹⁶⁾.

– 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⁽²⁸⁾. A partir da soma de pontos fornecida por cada variável, é estimado o risco de evento cardiovascular em dez anos⁽¹⁶⁾. 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 ≥ 135 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e resistência à insulina (glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl)⁽¹⁶⁾.

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 ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 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 ²
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal, medida na crista ilíaca, acima de 88 cm em mulheres e 102 cm em homens
Diabetes melito	Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl em, pelo menos, duas ocasiões, ou uso de hipoglicemiantes orais ou insulina
Dislipidemia	ColT ≥ 200 mg/dl ou c-HDL < 40 mg/dl ou c-LDL ≥ 130 mg/dl ou uso de hipolipemiantes orais
Hipertrigliceridemia	TGLs ≥ 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 folículo 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 [§]	105 (61)
Proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas	41 (39)
FAN	172 (100)
Anti-Sm positivo [†]	46 (27,2)
Anti-DNA nativo positivo [†]	80 (46,8)
VDRL positivo [†]	13 (7,6)
LA positivo	39 (23,1)
aCL positiva [†]	23 (13,4)

FAN = fator antinúcleo; anti-Sm = anticorpo anti-Smith; anti-DNA nativo = anticorpo antiácido desoxirribonucléico nativo; VDRL = teste do *veneral 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.

[§]Definida como: proteinúria superior a 0,5 g/24 h ou $\geq 3+$ 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.

[†]Não pesquisado(a) em três pacientes.

[‡]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 mgdl 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 ² 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.

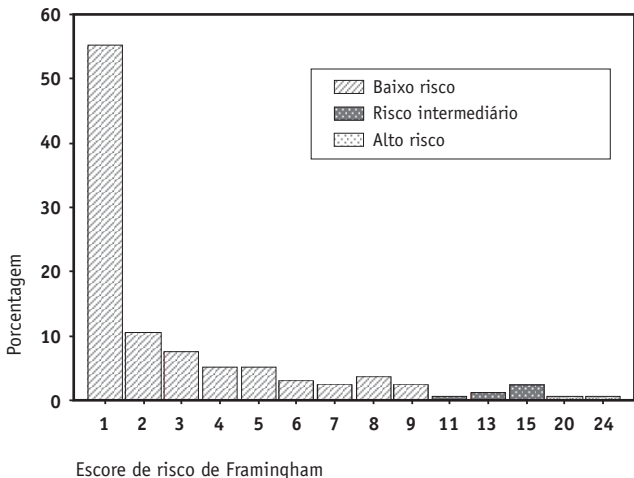
*Dois pacientes não informaram sobre história familiar.

**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^(15,29). 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.*⁽¹¹⁾ descreveram a importante associação entre HAS, hipercolesterolemia e eventos vasculares em pacientes com LES. No estudo de Petri *et al.*⁽⁶⁾, 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⁽¹⁰⁾. 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 frequente. 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 frequente⁽³⁰⁾. Em contrapartida à frequência 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⁽³¹⁾.

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⁽⁹⁾, frequência 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⁽¹⁶⁾. No estudo de Avalos *et al.*⁽³²⁾, a frequência 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^(33,34). No presente estudo, 28,4% dos pacientes preencheram critérios para síndrome metabólica, frequência 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⁽³⁵⁾. Na população aqui estudada, a dislipidemia foi o terceiro fator de risco mais frequente, caracterizada principalmente pelos baixos níveis de c-HDL. Em relação ao c-LDL, 18% dos pacientes apresentavam valores ≥ 130 mg/dl e 44,8%, c-LDL ≥ 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⁽¹⁶⁾. Em pacientes

com LES, que apresentam alto risco de DCV semelhante a pacientes com diabetes melito tipo 2, Wajed *et al.*⁽¹⁷⁾ 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.*⁽¹⁵⁾ e Costenbader *et al.*⁽¹⁴⁾. 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 imunossupressores, 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 pregressa ocorreu em 17 (9,9%) pacientes no estudo; a dislipidemia pregressa, em 16 (9,3%); e o DM pregresso, 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⁽³⁶⁾. 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^(16,28). No entanto, em indivíduos com lúpus, o valor do cálculo do escore de Framingham tem sido questionado e é inadequado para predizer risco de evento coronariano adequadamente^(3,4). 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^(6,7,12,14). 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%)⁽⁵⁻⁷⁾. 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⁽⁷⁾, 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⁽⁵⁾. Tanto a idade média ao diagnóstico do LES quanto o tempo de doença são fatores associados ao risco de ocorrência de eventos vasculares⁽⁶⁾.

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

- Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M: Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 42:2682-8, 1999.
- 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.
- 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.
- 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.
- Aranow C, Ginzler EM: Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:166-9, 2000.
- 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.
- Gladman DD, Urowitz MB: Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 14:223-6, 1987.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB: Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 9:672-5, 2000.
- Toloz S, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of the systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.
- Tam EM, Cohen AS, Fries JF: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982.
- Gladman DD, Urowitz MD: Systemic Lupus Erythematosus – Clinical Features. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*. 2ª ed. Londres, Fiona Foley, 1998.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antihopospholipid syndrome-Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309-11, 1999.
- 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.
- 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.
- Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus – American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27:S5-S10, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 54:S281, 2006.
- Sella EMC, Sato EI: Avaliação de fatores de risco coronário e dor torácica em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 42:160-8, 2002.
- 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.
- 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.
- Toloz 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.
- 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.
- Borba EF, Bonfá E: Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipins antibodies. *Lupus* 6:533-9, 1997.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC: Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 26:2137-43, 1999.

APÊNDICE I – Versão traduzida para a língua inglesa do artigo II

Carotid atherosclerotic alterations in Systemic Lupus Erythematosus patients treated at Brazilian university setting

Authors:

Rosa Weiss Telles, M.D.^{1,2}

Cristina Costa Duarte Lanna, M.D., Ph.D.¹

Gilda Aparecida Ferreira, M.D., Ph.D.¹

Adriano José Souza, M.D.³

Tulio Pinho Navarro, M.D., Ph.D.⁴

Antonio Luiz Ribeiro, M.D., Ph.D.⁵

Affiliations:

1. Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas, Locomotor System Department of the School of Medicine at the Federal University of Minas Gerais
2. Member of the Pronuclear Project– Brazilian Society of Rheumatology
3. Laboratory of Vascular Ultrasonography – Hermes Pardini Laboratory.
4. Vascular Surgery Service of the Hospital das Clínicas, the Federal University of Minas Gerais
5. 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

Corresponding author:

Rosa Weiss Telles

Rua Muzambinho, 104/201

Belo Horizonte, MG, Brazil

CEP: 30310-280

Telephone: + 55 31 3248-9532

Fax number: +55 313226-7681

E-mail address: rwtelles@ig.com.br

rwtelles@uol.com.br

Short Title: Carotid Plaque in Systemic Lupus Erythematosus

Abstract

Objective: To determine the frequency of carotid plaque and intima-media thickness (IMT) in patients with SLE and their association with risk factors in a Brazilian University setting. **Methods:** Carotid plaque and IMT were identified and measured by ultrasonography. Traditional risk factors and lupus-related factors were analyzed. **Results:** 172 patients (women=96%, age=38±11 years) were evaluated. The frequency of carotid plaque was 9.3%. The median (IR) IMT was 0.60mm (0.54-0.71mm). Age, family history of premature coronary disease, LDL-c>100mg/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 ($p<0.005$), univariate analysis. Nephritis, immunosuppressive therapy, intravenous methylprednisolone, and higher average daily dose of prednisone were associated with the absence of plaque. Independent predictors of plaque were smoking ($p=0.004$), LDL-c>100mg/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 ($p=0.020$). **Conclusion:** 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 100mg/dl in lupus.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, atherosclerosis, traditional risk factors for coronary artery disease, carotid ultrasonography, atherosclerotic plaque.

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 (1). 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 (2).

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 (3). However, these factors are not able to explain all the events that occur in each individual (4,5). 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(6).

CVD is one of the main causes of SLE morbidity and mortality, especially because of its precocity, occurring in women still in their child-bearing (7-11). The small absolute number of events, despite strikingly high rates of myocardial infarction, makes the identification of risk factors in lupus patients difficult (12). 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 (13, 14). 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% (15-23). 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 (15, 17, 21-24).

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 analyzed.

Patients and Methods

This observational cross-sectional study was approved by the Research Ethics Committee 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 SLE classification criteria (25) 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 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 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 (26-29). All traditional risk factors were assessed at the time of carotid ultrasound.

Data were collected from an interview 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 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) (31) and anticardiolipin (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 (grams) and the average daily dose of prednisone over follow-up (mg/day). SLE 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) (30). Antiphospholipid syndrome (APS) was diagnosed according to published criteria (31).

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 (15), was investigated in the common, internal, external, right, and left, carotid arteries in multiple projections. The IMT 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 analyzed 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) (32, 33). The first sonographer presented VC = 10.57%, RC = 0.167mm and mean $\pm$ SD difference = 0.017 ± 0.035 mm. The second sonographer presented VC = 9.32%, RC = 0.155 mm and mean $\pm$ SD difference = 0.017 ± 0.078 mm. The inter-observer variability showed VC = 8.08%, RC = 0.148mm and mean $\pm$ SD difference = 0.011 ± 0.074 mm. The values above are within the literature range for studies performed with the same technique (13, 34, 35).

Statistical analysis

The categorical variables were described as percentages and the continuous ones as either means and standard deviation (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-square 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 family histories 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 less than 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 non-white (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.

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 g-46.3 g). The average daily dose of prednisone over the follow-up was 15,2mg/day [SD=13,2mg/day, median (IR)=12,9mg/day (8,7-18,4mg/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 repercussion. The median (IR) IMT was 0.60 mm (0.54-0.71 mm), with minimum and maximum IMT of 0.40 mm and 1.43 mm, respectively. The median (IR) IMT of patients with plaque was higher when compared to values of those without plaque [0.89mm (0.76-0.99mm) versus 0.63mm (0.53-0.68 mm); $p < 0.001$].

Cardiovascular events were identified in eight female patients (4.7%) with

eleven 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, confidence interval 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 to patients without atherosclerotic plaque, those with plaque were older ($p = 0.006$) and had a significantly higher frequency of a positive family history of coronary events (FH) ($p = 0.013$), low-density cholesterol (LDL-c) above 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 4).

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 immunosuppressant (Table 5).

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 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 5).

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 ($p = 0.045$), and Framingham risk score ($p = 0.006$). The current use of immunosuppressant was independently associated with the absence of plaque ($p = 0.032$) (Table 6).

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 (0.53-0.70mm) 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 (0.53-0.70mm) versus IMT = 0.60 mm (0.60-0.79mm), $p = 0.033$]. IMT correlated positively with prednisone use duration ($r_s = 0.305$, $p < 0.001$) 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 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 was 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% (15-23). Probably, this large variation is due to study design, patient selection methods, and patients' characteristics. For example, the mean age in literature varies from 33.7 years (20) to 52.2 years (18). Another important factor is the diversity in the definition of atherosclerotic plaque, with variations from IMT higher than 1.0 mm (18), 1.2 mm (24), 1.3 mm (21) up to an area of protrusion in the vessel wall toward the lumen, the one used in this study and others (15-17, 22).

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 (36, 37), angiography-diagnosed coronary artery disease (38) and the occurrence of stroke and acute myocardial infarction (39, 40). 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. Wajed *et al.* (41) 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 diabetes mellitus type-2 patients, since SLE and diabetes mellitus 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.*(17) 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 5 years 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 was associated with plaque in the present study; although this variable was not selected in the final multivariate model either. Two studies that evaluated the cumulative prednisone dosage during the entire disease duration reported independent association between the higher cumulative dose and subclinical atherosclerosis (15, 21). Manzi *et al.* (15) reported that women with a longer duration of prednisone use and a higher cumulative dose of prednisone were more likely to have plaque in an age-controlled model. These authors also observed that those women had a higher systolic blood pressure, another independent atherosclerotic risk factor. In an univariate analysis, Doria *et al.* (21) have shown that carotid plaque, defined as IMT > 1.3mm, was 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 indicated a severe SLE. Prednisone cumulative intake

was the strongest factor and therefore entered the best multivariate models. However, other studies did not find an association between the cumulative dose of prednisone and subclinical atherosclerosis, which is in accordance with the present study (23, 24).

The negative association between use of immunosuppressive agents and the presence of atherosclerotic plaque had already been described by Roman *et al.* (17). Although their model did not consider age, the authors 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. The present data corroborate the hypothesis that the use of immunosuppressive drugs in severe SLE could be a protection factor against atherosclerosis, since the absence of use of immunosuppressant drugs was associated with the presence of atherosclerotic plaque in age and other risk-factor-adjusted models

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(4). Ridker *et al.*(5) had shown that high- sensitive C-reactive protein level was a stronger predictor of cardiovascular events than the LDL-c level and that it added 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 had not consistently demonstrated protective value or association with atherosclerosis (15, 19, 21). Roman *et al.* (17) 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 reported that although average values of inflammatory mediators were increased in the patient as a whole, there were no significant differences in the levels between patients with and without plaque. Recently, McMahon *et al.* (42) 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.* (43) 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 raised 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.* (18) found positive association between cardiovascular events and C-reactive protein in a cross-sectional study. Recently, the same group found an association between cardiovascular events and soluble tumor necrosis factor receptor and fibrinogen in a prospective study. Nevertheless, there was no association between atherosclerotic plaque and inflammatory markers (44).

Although IMT predicts coronary and cerebrovascular events and is associated with traditional risk factors for coronary artery disease in the general population (37, 39, 45-47), 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 (48). According to Bond (personal communication to Salonen) (49), intimal thickening of some sort (diffuse intimal thickening, fatty streaks, subendothelial muscular cushions, etc.) 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.* (50) 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 the 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 were 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 allowed reliable access to the collected information. Moreover, the absence of a control group prevented a more detailed evaluation regarding the low plaque frequency found. Thus, because of the experiment design used, it's 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 100mg/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(12):2682-8.
2. Bernatsky R, Boivin J-F, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2250-7.
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(18):1837-47.
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(12):836-43.
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(20):1557-65.
6. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
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 18 may 2004;43(7):924-9.
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. 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(5):408-15.
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(5):513-9.
11. Rahman P, Aguero S, Gladman DD, Hallett D, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9(6):672-5.
12. Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research. *Lupus* 2000;9(3):176-82.
13. Sutton-Tyrrel K, Wolfson SK-Jr, Thompson T, Kelsey SF. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23(2):215-20.

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(8):1962-8.
15. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrel K, et al. Prevalence and risk factors or carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):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(5):663-6.
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(25):2399-406.
18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104(16):1887-93.
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(4):1075-82.
20. 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. *Rheumatology* 2003;42(5):645-51.
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(11):1071-7.
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(1):151-9.
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(3):137-42.
24. Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2005;44(6):756-61.
25. 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.
26. 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: 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* 1998;19(10):1434-503.

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(19):2486-97.
28. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus-American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S5-S10.
29. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada/Coordenação Geral de Alta Complexidade, coordenação de Hipertensão e Diabetes. Prevenção clínica de doenças cardiovascular, cerebrovascular e renal. Manual prático para profissionais do Sistema Único de Saúde. Brasil; 2006. p. 1-39.
30. 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(3):363-9.
31. 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(7):1309-11.
32. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
33. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *Br Med J*. 1996;312(7047):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(3):665-71.
35. Sidhu PS, Desai SR. A simple and reproducible method for assessing intima-medial thickness of the common carotid artery. *Br J Radiol*. 1997;70:85-9.
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(3):250-6.
37. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992;23(12):1752-60.
38. 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(4):1230-42.
39. Chambless LE, Heiss G, Folsom 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.
40. 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(11):14-22.

41. 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(1):7-12.
42. 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(9 suppl):S522.
43. Maksinowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33(12):2458-63.
44. 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(9 suppl):S272.
45. 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.
46. 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(4):841-50.
47. 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(4):262-9.
48. 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(4):830-4.
49. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(suppl II):SII 56-65.
50. 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(7):1532-8.

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 index (Doppler) lower than 0.9, or amputation of extremities, bypass surgery, and arteriography showing artery obstruction
Positive family history for CAD	History of AMI, angioplasty, CABG or sudden cardiac death in first-degree relatives (age lower than 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 antihypertensive use
Smoking	Use of any quantity of tobacco in the last month
Obesity	Body mass index above 30 kg/m ²
Abdominal obesity	Abdominal circumference at the iliac crest larger than 88 cm in women and than 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 c-HDL $<$ 40 mg/dl or c-LDL $\geq$ 130 mg/dl or use of oral hypolipemic drugs
Hypertriglyceridemia	TGL $\geq$ 150 mg/dl
Menopause	Last spontaneous period over one year, or use of HRT, or menstrual irregularity, or amenorrhea for less than one year, and FSH $>$ 20 mIU/ml

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

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

Clinical characteristics	SLE Patients N (%)
Mucocutaneous manifestations**	139 (80.8)
Serositis (pleurisy or pericarditis)	54 (31.4)
Arthritis	111 (64.5)
Neuropsychiatric disorders***	26 (15.1)
Hematologic abnormalities	151 (87.8)
Leukopenia/ lymphopenia	148 (98)
Thrombocytopenia	25 (16.6)
Hemolytic anemia	27 (17.9)
Cutaneous vasculitis	58 (33.7)
Nephritis†	105 (61)
Proteinuria ≥ 3.5 g/24 h	41 (39)
Positive ANA	172 (100)
Antibody to Sm‡	46 (27.2)
Antibody to dsDNA#	80 (46.8)
False positive VDRL#	13 (7.6)
Positive LA	39 (23.1)
Positive aCL‡	23 (13.4)
Corticosteroid (follow-up)	170 (98.8)
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.

Mucocutaneous manifestations = malar erythema, photosensitivity, discoid lupus, subacute cutaneous lupus and oral ulcers. *Neuropsychiatric disorders = psychosis, seizures, cranial neuropathy and transverse myelitis. †Nephritis= proteinuria>0,5g/24hs or 3+ routine urine test, cylindruria or compatible renal biopsy

‡Not done in three patients

#Not done in one patient

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 (CI) (95%)	p*
Female	16 (100)	149 (95.5)	—	1.00
Age (years)**	53.2 (7.9)	37 (10.3)	—	0.006
Family history	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 ≥200 mg/dl	4 (25.0)	30 (19.2)	1.4 (0.422-4.265)	0.525
LDL-c ≥ 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 ≥ 150 mg/dl	9 (56.3)	42 (26.9)	3.49 (1.22-9.96)	0.021
DM	4 (25)	6 (3.8)	8.33 (2.07-33.63)	0.008
Hypertension	14 (87.5)	70 (44.9)	8.6 (1.89-39.12)	0.001
SBP (mmHg)#	130 (122-140)	120 (110-132)	—	0.004
DBP (mmHg)#	80 (78-90)	80 (74-80)	—	0.076
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.#	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#	8.5 (5-13)	1 (1-3)	—	<0.001

*Fisher's exact test, Person's qui-square, Mann-Whitney, t-sudent as appropriated

Data expressed in number (proportion) except, ** mean (SD) and # median (interquartile range).

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

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**
Age at diagnosis (years)***	39 (14.5)	26 (12.8)	—	< 0.001
Disease duration (months) [#]	133.5 (116.0-202.0)	90.5 (51.5-144.0)	—	0.003
Follow-up (months) [#]	112.5 (79.5-152.0)	80.0 (52.0-128.0)	—	0.066
Revised Damage Index [#]	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 (26,3)	—	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

**SLE-factors during follow-up (cumulative prevalence), except when indicated
Data expressed in number (proportion) except, *** mean (SD) and [#] median (interquartile range).

**Fisher's exact test, Person's qui-square, Mann-Whitney, t-sudent as appropriated.

Table 5 Association between carotid plaque and SLE-treatment related factors in 172 patients.

Variable	With Plaque N = 16	Without Plaque N = 156	OR (CI)	p*
Antimalarial therapy (current)	11 (68.8)	77 (49.4)	2.26 (0.75-6.8)	0.190
Immunosuppressant (follow-up)	5(31,1)	115(73,7)	0,16 (0,01-0,05)	0,001
Immunosuppressant (current)	1 (6.3)	77 (49.4)	0.07 (0.01-0.53)	0.001
Cyclophosphamide (follow-up)	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 (follow-up)	4 (25.0)	77 (49.4)	0.34 (0.11-1.11)	0.071
Azathioprine (current)	0	36 (23.1)	—	0.026
Methylprednisolone (follow-up)	0	33 (21.4%)	—	0.044
Oral corticosteroid	12 (75.0)	124 (79.5)	0.77 (0.23-2.56)	0.747
Duration of prednisone use (months) #	111.0 (88.0-174.5)	81.0 (47.5-136.5)	—	0.032
Prednisone dose (current) (mg) #	5 (5-10)	10 (5-15)	—	0.177
Maximum prednisone dose (mg) #	40 (30-60)	60 (40-60)	—	0.111
Prednisone cumulative dosage (g) #	23.4 (14.0-32.8)	29.5 (16.5-46.8)	—	0.176
Average daily dose (mg/day) #	266.3 (171.4-324.8)	412.9 (284.0-566.5)	—	0.002

Data expressed in number (proportion) except, # median (interquartile range).
Fisher's exact test, Person's qui-square, Mann-Whitney as appropriated.

Table 6 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
Family history	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, positive family history of coronary artery disease, abdominal circumference, postmenopause, hypertension, smoking status, diabetes mellitus, hypertriglyceridemia,, nephritis, age at diagnosis, and disease duration.

ANEXOS

ANEXO A – Imagens ultra-sonográficas de carótidas

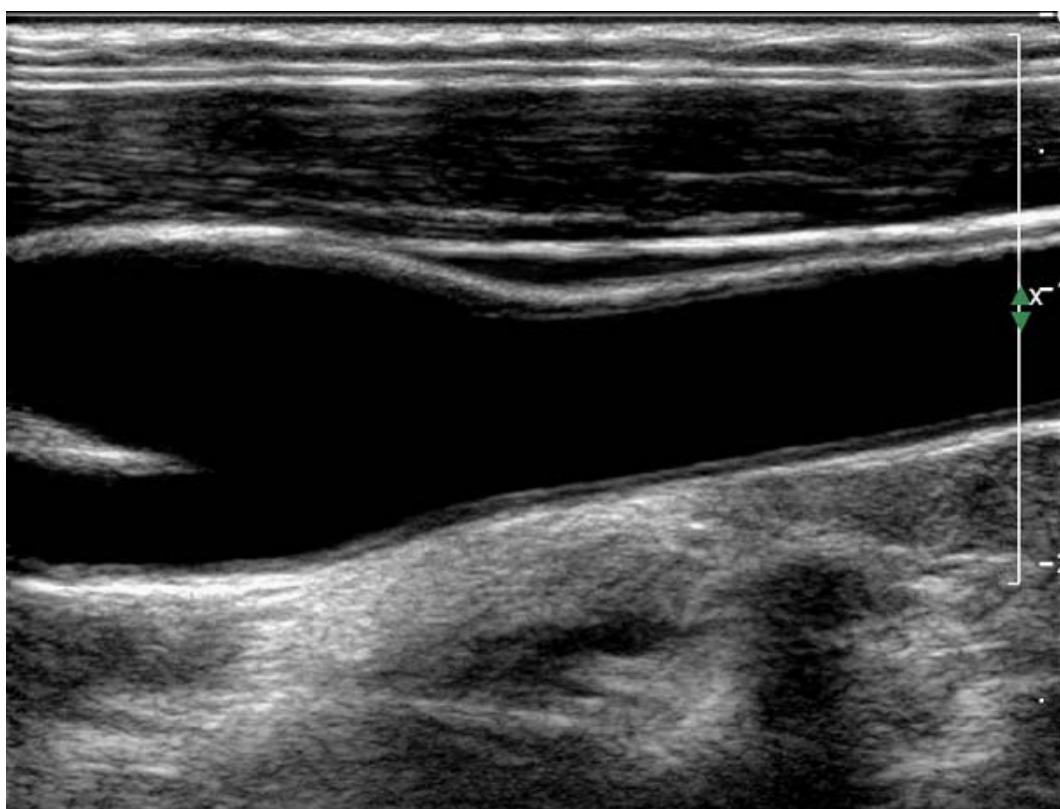


FIGURA 1 Bifurcação de carótida



FIGURA 2 Placa aterosclerótica em carótida

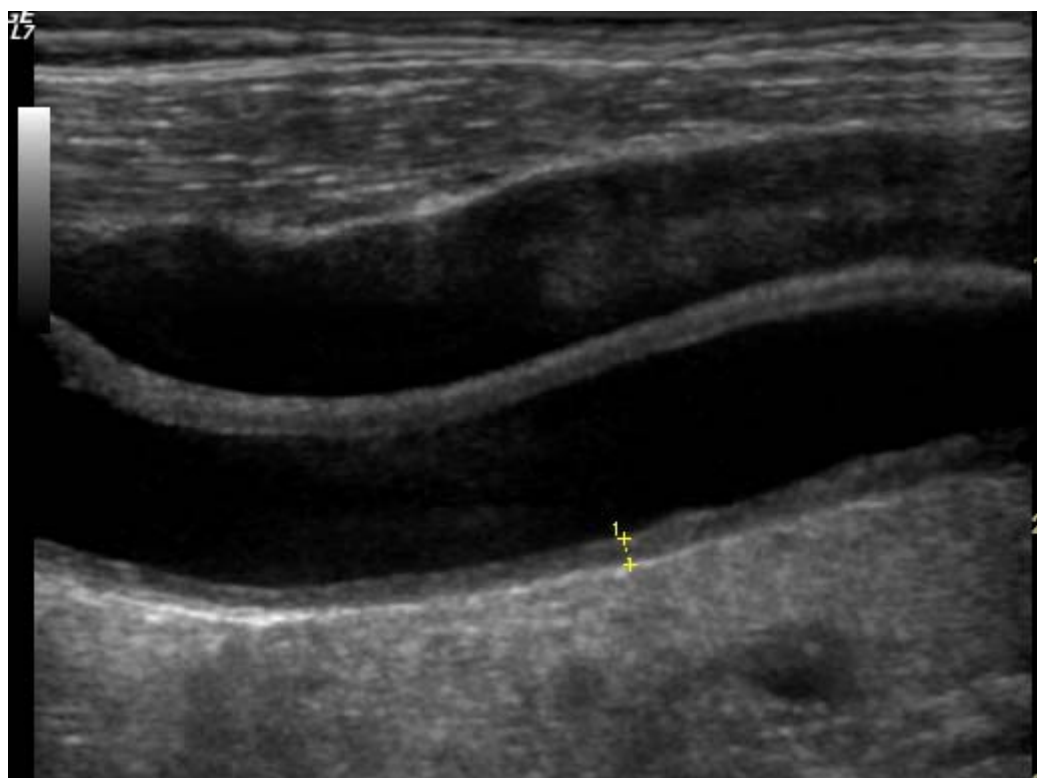


FIGURA 3 Exemplo da medida da espessura média-intimal em artéria carótida. O cursor (+) indica o intervalo a ser mensurado.

ANEXO B – Critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia para lúpus eritematoso sistêmico

Critério	Definição
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares e que tende a respeitar as pregas nasolabiais.
2. Lesão Discóide	Placas eritematosas sobrelevadas, com descamação queratótica e obstrução folicular; cicatrização atrófica pode ocorrer em lesões antigas.
3. Fotossensibilidade	Exantema cutâneo, resultado de reação anormal da pele à luz solar, relatado por paciente ou observado por médico.
4. Úlceração mucosa	Úlceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por médico.
5. Artrite não erosiva	Artrite envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame articulares.
6. Serosite	a) Pleurite: história convincente de dor pleurítica ou atrito pleural auscultado por médico ou evidência de derrame pleural OU b) Pericardite: documentada por ECG, presença de atrito pericárdico ou evidência de derrame pericárdico.
7. Nefrite	a) Proteinúria persistente >0,5g/d ou >3+ OU b) Cilindros celulares: granulados, hemáticos ou mistos.
8. Alteração neurológica	a) Convulsões: na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbios metabólicos OU b) Psicose: na ausência de uma causa, como drogas ou distúrbio metabólico.
9. Alterações hematológicas	a) Anemia hemolítica: com reticulocitose OU b) Leucopenia: <4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões OU c) Linfopenia: <1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões OU

**10. Alterações
imunológicas**

d) Plaquetopenia: $<1150.000/mm^3$; na ausência de drogas como causa.

a) Anticorpos anti-DNA nativo em títulos anormais OU

b) Anticorpos anti-Sm positivo OU

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.

**11. Anticorpo
antinuclear**

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".

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 C – Critérios de classificação 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 morfolologicamente normal, com idade gestacional maior ou igual a 10 semanas, com morfologia fetal normal documentada por ultra-sonografia ou exame direto do feto.
 - b) Um ou mais partos prematuros de neonato morfolologicamente 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 β 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 passo:
 - 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 D – Questionário para cálculo do índice de dano*

ITEM	ESCORE
1. Alteração Ocular – qualquer olho, avaliação clínica	
a) Catarata	1
b) Lesão retiniana <i>ou</i> atrofia ótica	1
2. Alteração Neuropsiquiátrica	
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
3. Alteração Renal	
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
4. Alteração Pulmonar	
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</i> <i>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 ou 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
10. Falência Gonadal Prematura (antes dos 40 anos de idade)	1
11. Diabetes Melito (independente de tratamento)	1
12. Malignidade (excluindo displasia) (escore 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 escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada 2 vezes.

ANEXO E – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

ANEXO F – Carta de submissão do artigo II