



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

REGINA ADALVA DE LUCENA COUTO OCÉA

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COMO FATOR DE
RISCO PARA ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA E
HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA**

**ARACAJU
2010**

REGINA ADALVA DE LUCENA COUTO OCÉA

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COMO
FATOR DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE
CAROTÍDEA E HIPERTROFIA VENTRICULAR
ESQUERDA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho

**ARACAJU
2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

- O15l Océa, Regina Adalva de Lucena Couto
Lúpus eritematoso sistêmico como fator de risco para
aterosclerose carotídea e hipertrofia ventricular esquerda / Regina
Adalva de Lucena Couto Océa. – Aracaju, 2010.
00 f.
- Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa,
Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.
- Orientador (a): Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho.
1. Aterosclerose carotídea 2. Hipertrofia ventricular esquerda 3.
Lúpus eritematoso sistêmico 4. Cardiologia 5. Dermatologia 6.
Reumatologia I. Título

CDU 616.13-004.6:616.5-002.52

[illegible]

A meus grandes amores, meus filhos Milena, Frederiquinho e meu marido Marcos, pela compreensão, paciência e amor de cada dia.

A meus queridos pacientes, razão deste estudo, por “nossa” incansável luta pela vida.

*"Quando a gente acha que tem todas as respostas,
vem a vida e muda todas as perguntas ..."*

AGRADECIMENTOS

À DEUS, por estar sempre ao meu lado, concedendo-me a oportunidade de conquistar mais uma vitória.

À meu pai FREDERICO por me incentivar e proporcionar a orientação educacional como um dos princípios primordiais ao sucesso na vida.

À minha mãe MARIA DO SOCORRO, esteio da família, ensinando-me a lição mais importante da vida “ser mãe”. Agradeço por ser uma avó-mãe para os meus filhos nos momentos de minha ausência, favorecendo mais uma concretização de um sonho.

À meu marido MARCOS, companheiro, grande pai e incentivador na realização de mais um sonho. Te amo!

Aos meus queridos filhos MILENA E FREDERQUINHO, fonte de alegria e força diária para superação dos obstáculos enfrentados. Amo vocês!

À minha querida irmã ANA LUÍZA COUTO, fundamental para a concretização deste trabalho, sempre disponível para a realização dos ecocardiogramas. Grande exemplo de irmã e médica.

À minha querida irmã MÔNICA COUTO, pela valiosa colaboração na formatação deste trabalho e apoio constante na educação de meus filhos.

À querida LECA pelo carinho e dedicação na criação de meus filhos.

À DR. JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO, meu orientador, pelo incentivo e apoio neste trabalho. Exemplo de mestre, com simplicidade sempre disposto a dividir seus ricos ensinamentos.

À DR. JOSÉ CAETANO MACIEIRA, primeiro grande mestre, quem me despertou o interesse pela Reumatologia, valorizando a arte da Medicina e a verdadeira relação médico-paciente. “Dr: Caetano”, mestre, colega e amigo de toda a família.

Aos colegas reumatologistas do Hospital Servidor Público do Estado de São Paulo, em especial ao grande mestre DR. WILLIAM CHAHADE, essencial na minha formação profissional. Seu maior mérito é acolher seus residentes e ex-residentes como um verdadeiro pai em prol da ciência!

Aos colegas reumatologistas MAURO e GERTRUDES, amigos de residência, de sofrimentos e de realizações. Não esqueci de vocês!

Aos colegas reumatologistas de Aracaju, em especial DRA MÔNICA, pela participação e colaboração na liberação dos pacientes.

À DR. ROBERTO XIMENES pela indispensável atuação realizando as ultrasonografias das carótidas com alto nível técnico e grande prestimosidade.

À DR. ENALDO MELO pelo essencial auxílio da análise estatística.

Ao setor de Métodos Gráficos do Hospital São Lucas pela indispensável colaboração na realização dos exames.

Aos professores e colegas de mestrado do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina, pelos ensinamentos e incentivos essenciais para a realização deste trabalho.

Aos pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, em especial à Sônia e Renata que me transmitiram ensinamentos e demonstrações de confiança sobre a doença, a vida e a difícil arte de fazer “Reumatologia”

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de elevada morbidade e mortalidade associada, sobretudo, à atividade de doença, infecções e doença cardiovascular. Nessa afecção, tanto a aterosclerose prematura (AT) como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) encontram-se relacionadas a fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (DCV) e provavelmente, a características peculiares na fisiopatogênese dessa doença. Algumas evidências demonstram a associação da AT e HVE, sendo esta considerada um forte preditor para a presença de placas ateroscleróticas nas carótidas. O presente estudo teve como objetivo determinar a frequência de AT e HVE em pacientes com LES e avaliar sua relação com fatores de risco tradicionais e fatores próprios da doença. Foi realizado um estudo prospectivo em 70 pacientes portadores de LES, atendidos no ambulatório de Reumatologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS) e consultório particular de Reumatologia. Foram avaliados dados clínicos, laboratoriais e pesquisa da espessura médio-intimal das carótidas (EIMC), de placas ateroscleróticas e do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), por intermédio de questionário, da realização do duplex scan de carótidas e do ecocardiograma, respectivamente. A análise estatística foi determinada pela regressão logística múltipla, após realização de estatística descritiva e cálculo de *odds ratio* (OR) simples e ajustado. Observou-se a presença de AT em 34,3% dos casos, a HVE, em 45,7% e concomitância de AT com HVE em 23% dos casos. Na análise univariada, a AT associou-se significativamente à idade > 50 anos, pressão arterial sistólica (PAS), dislipidemia, raça branca, doença renal, ausência de antimalárico, idade tardia de diagnóstico, tempo longo de doença e HVE; ($p < 0,05$). Em análise multivariada, a relação demonstrada foi idade > 50 anos, (OR:7,3); $p = 0,01$, ausência do antimalárico, (OR:4,7); $p = 0,006$ e pressão arterial sistólica (PAS) (OR:1,5); $p = 0,05$. A HVE esteve associada à idade > 50 anos, cor não branca, hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteína c reativa (PCR) > 1mg/dL, tempo longo de doença e AT, ($p < 0,05$). Já na análise multivariada, observou-se que HAS (OR:11,4); $p = 0,001$, PCR > 1 mg/dL, (OR:8,2); $p = 0,004$ e AT (OR:6,04) ; $p = 0,02$, permaneceram relacionadas à HVE e o índice de massa corpórea (IMC) > 25 kg/m² (OR:4,61); $p = 0,04$, foi acrescentado como forte preditor de HVE. Os dados sugerem que, no LES, as presenças de AT e HVE estão associadas não somente a alguns fatores de risco tradicionais para DCV, como a HAS e obesidade, mas também à cronicidade da doença, tratamento instituído e marcadores inflamatórios da doença.

PALAVRAS-CHAVE: aterosclerose carotídea, hipertrofia ventricular esquerda, lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of high morbidity and mortality associated mainly with the activity of disease, infections and cardiovascular disease. In this condition, both premature atherosclerosis (AT) as well as left ventricular hypertrophy (LVH) are related to traditional risk factors for cardiovascular disease (CVD) and probably the peculiar characteristics of the pathophysiology of inflammatory disease. Some evidence shows the association of AT and LVH, which is considered a strong predictor for the presence of atherosclerotic plaques in carotid arteries. This study aimed to determine the frequency of AT and LVH in patients with SLE and to evaluate its relationship with traditional risk factors and factors specific to the disease. We conducted a prospective study of 70 SLE patients attending the outpatient clinic of Rheumatology, Federal University of Sergipe (UFS) and Private Practice of Rheumatology. We evaluated clinical, laboratory and research intima-media thickness of carotid arteries (CIMT) in atherosclerotic plaques and the index of left ventricular mass (LVMI), through questionnaires, the completion of the carotid duplex scan and echocardiogram, respectively. Statistical analysis was determined by multiple logistic regression, after performing descriptive statistics and odds ratios adjusted and simple. We observed the presence of AT in 34.3% of cases, LVH in 45.7% and concomitant LVH with AT in 23% of cases. AT was significantly associated with age > 50 years, systolic blood pressure (SBP), dyslipidemia, non-white race, renal disease, absence of antimalarial, late age of diagnosis, time course of disease and LVH, ($p < 0.05$). In multivariate analysis, the relationship was demonstrated age > 50 years (OR:7.3), $p = 0.01$, absence of antimalarial (OR:4.7), $p = 0.006$ and SBP (OR:1.5), $p = 0.05$. LVH was associated with age > 50 years, not white race, hypertension (HBP), c-reactive protein > 1 mg/dL (CRP), time course of disease and AT ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, we found that hypertension (OR:11.4), $p = 0.001$, CRP > 1 mg/dL (OR:8.2), $p = 0.004$, AT (OR:6.04); $p = 0.02$, remained linked to LVH and body mass index (BMI) > 25 kg/m² (OR:4.61), $p = 0.04$, was added as a strong predictor of LVH. The data suggest that in SLE, the presence of AT and LVH are associated not only to some traditional risk factors for CVD such as hypertension and obesity, but also to the chronicity of the disease, its treatment; and serological markers of inflammation.

KEYWORDS: carotid atherosclerosis, left ventricular hypertrophy, systemic lupus erythematosus.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR- *American College of Rheumatology*

AHA- *American Heart Association*

Anti β 2GPI- Anticorpo β 2-glicoproteína-I

ANTI-DNA- Anticorpo antinuclear DNA

ANTI-SM- Anticorpo antinuclear SM

ARIC- *Atherosclerosis risk in communities*

ASE- *American Society of Echocardiography*

AT- Aterosclerose

AVC- Acidente vascular cerebral

C1q- Componentes do sistema de complemento C1-q

C2- Componentes do sistema de complemento C2

C4- Componentes do sistema de complemento C4

CE- Corticoide

CR-1- Componentes do sistema de complemento CR-1

CT- Colesterol total

DAC- Doença arterial coronariana

DCV- Doença cardiovascular

DDVE- Dimensão diastólica do ventrículo esquerdo

DM- Diabetes mellitus

ECG - Eletrocardiograma

EIMC- Espessura da camada íntima e média das artérias carótidas

ERP- Espessura relativa do ventrículo esquerdo

FAN- Fator antinuclear

FE- Fração de ejeção

HVE- Hipertrofia ventricular esquerda

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC- Intervalo de confiança

IL-1- Interleucina-1

IL-6- Interleucina-6

IMVE- Índice de massa de ventrículo esquerdo

HAS- Hipertensão arterial sistêmica
HDL- Lipoproteínas de alto peso molecular
HLA- Complexo de histocompatibilidade maior
IBGE- Instituto brasileiro geográfico e estatístico
IMC- Índice de massa corpórea
LDL- Lipoproteínas de baixo peso molecular
LES- Lúpus eritematoso sistêmico
LPL- Antilipoproteína lipase
MCP-1- Proteína quimiotática de monócito
MVE- Massa do ventrículo esquerdo
PA- Pressão arterial
PAD- Pressão arterial diastólica
PAS- Pressão arterial sistólica
PCR- Proteína c reativa ultrasensível
PP- Espessura da parede posterior
SAAF- Síndrome do anticorpo antifosfolípide
SIV- Espessura do septo interventricular
SLEDAI- *Systemic lupus erythematosus disease activity index*
SLICC- *Systemic lupus international collaborating clinics*
TG- Triglicérides
TNF- α - Fator de necrose tumoral- α
TGF β -1- Fator transformador de crescimento- β
UDC- Fluxo *doppler* colorido
US- Ultrassonografia
VHS- Velocidade de hemossedimentação
VE- Ventrículo esquerdo

Lista de Figuras

Figura 1. Valor da proteína c reativa ultrasensível após ajuste para fatores de risco tradicionais. Apresentados em todos os níveis de (c-LDL) e cálculo de risco de Framingham.....	28
Figura 2. Análise ultrassonográfica de artéria carótida interna, demonstrando a espessura da camada íntima e média das artérias carótidas e presença de placas.....	39
Figura 3. Ecodoppler Vascular de artéria carótida - determinação da espessura da camada íntima e média das artérias carótidas.....	55
Figura 4. Frequência de aterosclerose arotídea e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, Aracaju-SE, 2009.....	63
Figura 5. Frequência de manifestações cardiovasculares nos 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	64
Figura 6. Número de pacientes com os marcadores determinantes da aterosclerose carotídea.....	64
Figura 7. Frequência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com e sem aterosclerose carotídea.....	68
Figura 8. Frequência de aterosclerose carotídea em pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda.....	72

Lista de Quadros

Quadro 1. Resumo de prevalência de doença aterosclerótica subclínica em coortes de pacientes com LES, selecionadas de acordo com as técnicas utilizadas.....	41
Quadro 2. Valores de referência de massa e índice de massa ventricular esquerda em mulheres e homens (fórmula de Devereux, convenção ASE).....	58

Lista de Tabela

Tabela 1. Características de achados epidemiológicos de 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	58
Tabela 2. Fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	61
Tabela 3. Caracterização clínico-laboratorial dos fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico em 70 pacientes. Aracaju-SE, 2009.....	62
Tabela 4. Características do <i>duplex-scan</i> de carótidas e ecocardiograma de 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	64
Tabela 5. Associação entre aterosclerose carotídea e fatores demográficos em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	65
Tabela 6. Associação entre aterosclerose carotídea e os fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	66
Tabela 7. Associação entre aterosclerose carotídea e os fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico em 70 pacientes. Aracaju-SE, 2009.....	67
Tabela 8. Comparação entre dados ecocardiográficos e aterosclerose carotídea em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	68
Tabela 9. Fatores preditores da aterosclerose carotídea em análise de regressão logística multivariada em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	69
Tabela 10. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda e fatores demográficos em 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	69
Tabela 11. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda e os fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	70

Tabela 12. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda e os fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico em 70 pacientes. Aracaju-SE, 2009.....	71
Tabela 13. Comparação entre dados do <i>duplex-scan</i> de carótidas e hipertrofia ventricular esquerda em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	72
Tabela 14. Fatores preditores da hipertofia ventricular esquerda em análise de regressão logística multivariada em 70 pacientes, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.....	73

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Manifestações cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico.....	21
2.2 Doença coronariana isquêmica no lúpus eritematoso sistêmico.....	23
2.3 Aterogênese no lúpus eritematoso sistêmico.....	25
2.3.1 Patogênese inflamatória da aterosclerose.....	25
2.3.2 Fatores inflamatórios do lúpus eritematoso sistêmico.....	26
2.4 Fatores de risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico.....	30
2.4.1 Tradicionais.....	30
2.4.2 Fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico.....	35
2.5 A ultrassonografia de carótidas para avaliação da aterosclerose.....	37
2.6 Aterosclerose carotídea no lúpus eritematoso sistêmico.....	41
2.7 Hipertrofia ventricular esquerda no lúpus eritematoso sistêmico.....	43
2.8 Associação de aterosclerose e hipertrofia ventricular esquerda.....	45
3 OBJETIVOS.....	47
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	48
4.1 Casuística.....	48
4.1.1 Amostra estudada.....	48
4.1.2 Critérios de Inclusão.....	48
4.1.3 Critérios de Exclusão.....	49
4.1.4 Considerações Éticas.....	49
4.2 Metodologia.....	49
4.2.1 Modelo do estudo.....	49
4.2.2 Caracterização clínica.....	50
4.2.3 Métodos.....	53
4.2.3.1 Dados antropométricos.....	53
4.2.3.2 Exames laboratoriais.....	53
4.2.3.3 Duplex Scan das artérias carótidas (DSC).....	54
4.2.3.4 Ecocardiograma.....	56
4.3 Análise estatística.....	59

5 RESULTADOS.....	60
5.1 Caracterização da população.....	60
5.2 Frequência de aterosclerose e hipertrofia ventricular esquerda.....	63
5.3 Análise de associação de hipertrofia ventricular esquerda e aterosclerose no LES.....	65
5.3.1 Aterosclerose.....	65
5.3.2 HVE.....	69
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÕES.....	84
REFERÊNCIAS.....	85
ANEXOS.....	104

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, de caráter crônico, caracterizada pela presença de inúmeros anticorpos e pelo acometimento inflamatório de múltiplos sítios orgânicos (KALUNIAN et al., 1997).

Sua distribuição é universal, tendo prevalência em estudos norte-americanos de 14 a 50/100.000 habitantes (FESSEL et al., 1974; ROTHFIELD, 1993; SCHUR, 1996). No Brasil, existe uma estimativa de incidência entre 3,5 a 8,7 casos novos por 100 mil habitantes/ano (VILAR et al., 2002). Essa doença pode ser encontrada em qualquer idade, raça ou gênero, sendo mais frequente em mulheres jovens, com pico de incidência entre 10 a 40 anos, na fase reprodutiva de sua vida (KALUNIAN et al., 1997; SCHUR, 1996). A proporção entre mulheres e homens chega a 8:1 nas segunda e terceira décadas de vida e diminui para 2:1 nas primeira e sexta décadas. (LEE et al., 1977). Na população mundial, alguns estudos identificam pior prognóstico da doença na raça não caucasoide (GINZLER et al., 1982; STUDENSKY et al., 1987; REVEILLE et al., 1990). No Brasil, de modo semelhante, estudos descrevem maior incidência de raça não caucasoide em pacientes com doenças de elevada morbidade (COSTALLAT, 1997; SATO et al., 2005).

A etiologia do LES é multifatorial, correlacionando características genéticas, hormonais, imunológicas e ambientais. A exposição de um paciente geneticamente predisposto a agentes infecciosos, hormônios, algumas drogas e radiação solar leva ao reconhecimento anormal de autoantígenos e perda da autotolerância, gerando a ativação policlonal de linfócitos B e produção de autoanticorpos (FAIRHUST et al., 2006). Posteriormente, ocorrerá a formação e a deposição de imunocomplexos com ativação do sistema complemento e consequente lesão tecidual inflamatória. Os autoanticorpos formados podem se dirigir para as membranas celulares, levando a citopenias ou contra o complexo fosfolípide-beta-2-glicoproteína I

responsável pelos eventos vasculares e tromboembólicos na doença (TSOKOS et al., 2001; PETRI et al., 2003).

No LES, a predisposição genética não segue um modelo monoalélico, não sendo de padrão autossômico recessivo, dominante ou ligado ao X. Entretanto, as altas taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos (14 a 57%) e a associação com outras patologias geneticamente determinadas ressaltam a ligação da genética com o surgimento dessas doenças (BULTINK et al, 2006; MOK et al, 2007). Existe também relação com o complexo de histocompatibilidade maior (HLA), sobretudo com o HLADR2, HLADR3, HLAB-8, DQW1, HLA-DMA0401, além das deficiências dos componentes do sistema de complemento, como as deficiências do C2, C1q, C4, receptores do complemento 1(CR-1) e da lectina ligadora da manose (MBL).

O LES caracteriza-se por formas polimórficas, acometendo diferentes órgãos e sistemas com diversos graus de gravidade e costuma ser marcado por recidivas e remissões (KALUNIAN et al., 1997). Apresenta sintomas gerais como adinamia, fraqueza, fadiga, perda de peso, poliadenopatias, mialgias em cerca de 53 a 77% dos casos. As manifestações musculoesqueléticas são as mais comuns em cerca de 90% dos casos, caracterizadas principalmente pelas artralgias. O comprometimento cutâneo é o mais diversificado e marcante na doença, podendo ter formas específicas, como o eritema malar e o lúpus discoide e inespecíficas como a alopecia, fotossensibilidade e fenômeno de Raynaud. As manifestações cardiorrespiratórias, gastrointestinais, hematológicas e neuropsiquiátricas também são marcantes nesta doença. A lesão renal caracteriza o prognóstico da doença, variando de acordo com os achados histopatológicos encontrados. A glomerulonefrite rapidamente progressiva, de pior prognóstico, desenvolve-se em 40 a 75% dos casos e cerca de 5% evoluem para a falência renal crônica (GINZLER et al., 1982).

Para o diagnóstico do LES, utilizam-se os critérios clínicos e laboratoriais de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), revisados em 1997 (KALUNIAN et al., 1997). Dentre os marcadores laboratoriais, ressaltamos as alterações hematológicas como

a anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia e as alterações do sedimento urinário. A pesquisa do Fator Antinuclear (FAN) é essencial para o diagnóstico da doença e deve ser realizada por imunofluorescência indireta e por marcadores específicos da doença, como o anti-DNA e anti-SM.

O tratamento dos pacientes com LES é realizado de forma multidisciplinar por intermédio de medidas educacionais, psicológicas, nutricionais, de programas de atividades físicas e medicamentosos. Atualmente existe um arsenal terapêutico que inclui o uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticosteroides, imunossupressores, antimaláricos, agentes biológicos, anticorpos antiCD20, imunoglobulina intravenosa até terapia com células tronco. Esse tratamento deve ser individualizado e depende do grau e local de comprometimento da doença. O advento da terapia com corticoide e imunossupressores instituída sobretudo a partir da década de 1970, melhorou bastante o prognóstico dessa doença, de tal forma que hoje cerca de 90% dos pacientes apresentam sobrevida de 20 anos em média (APPENZELER; BORCHERS et al., 2004).

O aumento da sobrevida no LES resultou no surgimento de comorbidades associadas, em especial nas doenças cardiovasculares, como a aterosclerose (AT). Estudos da década de 1970, realizados por Urowitz et al. (1976) demonstraram o padrão de mortalidade bimodal, representado por um pico precoce (< dois anos) relacionado à atividade da doença e às infecções, e um pico tardio ($\geq$ dois anos) que incluíam 30% de óbitos decorrentes de eventos cardiovasculares secundários a AT (BRUCE; PRIZE, 2005).

Os pacientes portadores de LES, apesar de faixa etária jovem, apresentam elevada frequência de fatores de risco tradicionais para a doença coronariana (DAC). Petri et al. (1992) demonstraram a presença de três ou mais fatores de risco em 53% dos pacientes da coorte de Hopkins, com média de idade de 38,3 anos. Mesmo entre os pacientes sem fatores de risco tradicionais existe grande incidência de DAC, provavelmente, ocasionada pelos mediadores inflamatórios da doença, e pela terapêutica

utilizada, em especial, os corticoides. A DAC com expressão clínica ocorre em cerca de 8% dos casos, sendo responsável por 30% dos óbitos (PETRI et al., 1992). Já a DAC subclínica vem aumentando consideravelmente, estando presente em 31 a 40% dos casos nessa população (MANZI et al., 1999; ASANUMA et al., 2003).

Dentre as complicações cardíacas no LES, destaca-se a presença da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), geralmente, decorrente de hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença valvular e DAC manifesta. Nos portadores de LES, há evidências de HVE em pacientes com AT prematura, sem manifestação clínica. O fato parece decorrer de uma associação dos fatores de risco tradicionais e próprios da doença. A presença de associação da AT e HVE já é bem estabelecida na população geral, acredita-se haver interação entre fatores genéticos e ambientais, dentre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina e alterações pró-inflamatórias, como a ativação de mediadores inflamatórios, citocinas, moléculas de adesão, endotelina e angiotensina II. No LES, doença de caráter inflamatório, encontra-se um ambiente propício para o surgimento dessas lesões.

As manifestações cardiovasculares são condições importantes para determinar a elevada morbidade e mortalidade no LES, sobretudo a doença coronariana isquêmica e HVE, decorrentes não só dos fatores de risco tradicionais, mas de algumas características peculiares da fisiopatogênese inflamatória do LES. Embora o LES seja uma doença de elevada morbidade cardiovascular, a avaliação de seu risco não é realizada rotineiramente e muitos pacientes desconhecem tal fato.

Portanto, este trabalho visa caracterizar o perfil de fatores de risco cardiovascular de nossos pacientes, observando a frequência de AT e HVE e analisar a associação destes achados entre si e com fatores tradicionais e características próprias da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Manifestações cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico

O primeiro relato de comprometimento cardiovascular no LES ocorreu com Osler, em 1895, ao descrever a presença de endocardite e pericardite nessa doença (SCHUR, 1996; COBLYN et al., 2003). Posteriormente, Libman e Sacks relataram uma endocardite não infecciosa *post-mortem*, denominada endocardite verrucosa atípica (LIBMAN; SACKS, 1924), com relatos de descrição de até 30% dos casos em qualquer válvula cardíaca.

A frequência da DCV no LES é variável, apresentando elevada frequência em estudos anatomopatológicos, em 75% dos casos e em cerca de 50% nos achados ecocardiográficos (BASTOS et al., 1993; PAIVA et al., 1995).

As alterações cardíacas decorrem, tanto da ação inflamatória da própria doença como do tratamento instituído. Pode comprometer os três folhetos cardíacos: o pericárdio, o endocárdio e o miocárdio, além do sistema de condução e vasos coronarianos (BADUI et al., 1985; CERVERA et al., 1992; PETRI et al., 1992; ROTHFIELD, 1993; SCHUR, 1996; GIUNTA et al., 1993; INOCENCIO & LOVELL et al., 1994).

A pericardite é a complicação cardiovascular mais freqüente durante a atividade da doença, encontrada precocemente, em cerca de 30% dos casos. (DOHERTY et al., 1988; COBLYN et al., 2003; GOODSON, SOLOMON, 2006). Pode levar ao aparecimento de derrame pericárdico e em casos raros (1%) ao tamponamento cardíaco (BADUI et al., 1985; INOCENCIO & LOVELL et al., 1994). Seu diagnóstico baseia-se em achados clínicos como dor precordial, febre, fadiga, dispneia, taquicardia e atrito pericárdico, associado a alterações ecocardiográficas com a presença

de derrame pericárdico. Para o seu tratamento, preconiza-se o uso de diuréticos, corticosteroides e em quadros graves a realização de intervenção cirúrgica como a pericardiocentese (COBLYN et al., 2003; GOODSON et al., 2006).

O comprometimento do endocárdio é caracterizado pela doença valvular, cuja principal manifestação é o espessamento difuso dos folhetos valvares, especialmente, a valva mitral. Pode apresentar evolução assintomática ou a formação de fenômenos tromboembólicos (NIHOYANNOPOULOS et al., 1990; COBLYN et al., 2003). A doença valvular não apresenta relação com a atividade da doença e encontra-se em cerca de 70% dos exames ecocardiográficos. Em 1994, Castier descreveu o padrão de espessamento como um aspecto granuloso em bordas de escova, diferentemente das endocardites infecciosas que têm um aspecto algodonooso.

A miocardite lúpica está mais associada a achados histopatológicos em necropsias do que achados clínicos. Estudos demonstram prevalência de 10% em achados clínicos e em até 40% nas necropsias (BULKLEY, ROBERTS, 1975; DOHERTY et al., 1988; INOCENCIO & LOVELL et al., 1994; PAIVA et al., 1995; FRUSTACI et al., 1996; ALVES et al., 1997). Seu quadro clínico é de difícil diagnóstico, exceto quando evolui para uma insuficiência cardíaca congestiva. Os principais achados eletrocardiográficos são arritmias ventriculares e supraventriculares, taquicardia sinusal e anormalidade de condução. As alterações ecocardiográficas são determinantes no diagnóstico, podendo ser observada diminuição na fração de ejeção, disfunção diastólica, aumento das câmaras cardíacas, em especial, a hipertrofia do ventrículo esquerdo e as hipocinesias regionais (DOHERTY et al., 1988; INOCENCIO & LOVELL et al., 1994; ALVES et al., 1997). Murai et al. (1987) observaram que a presença da disfunção sistólica e diastólica em pacientes em atividade de doença era revertida com o uso de corticosteroide, sugerindo uma ligação entre os mesmos. Para o tratamento da miocardite lúpica, utilizam-se diuréticos, redutores da pré-carga, corticoides e até imunossupressores (SIEGEL et al., 1985, COBLYN et al., 2003).

Dentre as arritmias e distúrbios de condução, ressalta-se a associação de LES com bloqueio cardíaco nodal congênito nas crianças com lúpus neonatal. Essa síndrome manifesta-se pela passagem transplacentária do anticorpo IgG anti-RO (SS-A), e suas anormalidades mais frequentes são exantema (lúpus discoide ou subagudo), trombocitopenia, hepatopatia e bloqueio cardíaco. É considerada uma doença rara, descrita em 1 a 2% de mães portadores de LES (CIMAZ et al., 2003).

A HAS é bem frequente no LES, acometendo cerca de 70% dos casos, está associada não só ao uso do corticosteroide, como também pela nefropatia e doença vascular (BULKLEY, ROBERTS, 1975; BADUI et al, 1985; DOHERTY et al., 1988; QUISMORIO Jr., 1997).

A hipertensão pulmonar é um achado incomum no LES com frequência variável entre 5 a 14% e relaciona-se com o fenômeno de Raynaud, fator reumatoide positivo, anticorpos anticardiolipina, anti-RNP e doença renal. Acredita-se haver um estado de hipercoagulabilidade, com aumento da vasorreatividade e gerando trombose da artéria pulmonar. Nos achados ecocardiográficos, observa-se dilatação ventricular direita e aumento da pressão na artéria pulmonar (CHUNG et al., 2006).

2.2 Doença coronariana isquêmica no lúpus eritematoso sistêmico

O prognóstico do LES tem melhorado significativamente nos últimos 50 anos. A identificação precoce da doença, aliada a novos exames laboratoriais e avanços terapêuticos, incluindo o uso criterioso dos corticoides, antimaláricos e associações com imunossupressores e agentes biológicos, além do controle de condições mórbidas associadas, são

responsáveis pela melhor sobrevida (DUBOIS et al., 1974; BORCHERS et al., 2004).

Os relatos da década de 1950 demonstravam índice de sobrevida inferior a 50% em 5 anos. Já em 1999, Jacobsen et al., descreveram sobrevida de 91 a 97% em 5 anos, de 76 a 93% em 10 anos, de 64 a 83% em 15 anos e de 53 a 68% em 20 anos. Com a melhora da sobrevida, as complicações das doenças crônicas começaram a surgir, em especial as doenças cardiovasculares que representam importante papel nos índices de morbidade e mortalidade da doença (UROWITZ et al., 2000).

A forma mais comum de lesão cardiovascular no LES é a DAC, principalmente o infarto agudo do miocárdio (IAM). Em 1997, Manzi et al. identificaram que o risco de uma mulher jovem com lúpus, desenvolver IAM é 52 vezes maior que os controles. Nesse estudo, 67% das pacientes com IAM tinham menos de 55 anos diferentemente da população geral.

Durante as três últimas décadas, estudos de algumas coortes, dentre elas a coorte de Hopkins, relataram frequência de 6 a 37% de mortes ocorridas por DAC, enquanto cerca de 4 a 15% estavam relacionadas à doença cerebrovascular (PETRI et al., 1992; HALLEGUA; WALLACE, 2000; BORCHERS et al., 2004).

No Brasil, um estudo clínico-patológico analisou as causas de óbito em LES e identificou que a atividade da doença estava relacionada com o índice de mortalidade em 53% dos casos, e em 13% os óbitos foram decorrentes de DAC (COSTALLAT et al., 1997). Em 2004, um estudo de análise de sobrevida global observou 6,9% de óbitos decorrentes de DAC e a presença da HAS como variável independente para o óbito (APPENZELER; COSTALLAT, 2004).

2.3 Aterogênese no lúpus eritematoso sistêmico

A fisiopatologia do LES, de caráter inflamatório, aliado ao tratamento preconizado, sobretudo o uso dos corticoides, promove um aumento dos fatores de risco tradicionais para DAC, apesar de não serem os únicos responsáveis pelo seu desenvolvimento, estes fatores de risco estão mais frequentes em pacientes com LES que na população geral (TOLOZA et al., 2004; BESSANT et al., 2006).

A presença dos fatores tradicionais para AT como HAS, *diabetes mellitus* (DM), obesidade, tabagismo, hiperlipidemia, sedentarismo, menopausa precoce e hiper-homocistemia agrava o risco de DAC nos portadores de LES, especialmente, a HAS, DM, hiperlipidemia, obesidade e sedentarismo (PETRI et al, 1992; BORBA; BONFA, 1997). Apesar da elevada frequência dos fatores de risco tradicionais no LES, existe uma tendência nos estudos a observar que mesmo corrigindo esses fatores, a presença do diagnóstico de LES é considerada uma variável independente para a DAC (ROMAN et al, 2003; BRUCE; PRIZE, 2005).

2.3.1 Patogênese inflamatória da aterosclerose

Na atualidade, reconhece-se que a AT é uma doença inflamatória, requerendo uma complexa interação entre componentes do sistema imune e a expressão de diferentes modelos de genes, em vez de um simples acúmulo de gorduras (MASON, 2003; YANIV et al., 2005).

As lipoproteínas de baixo peso molecular (LDL modificadas) são as principais responsáveis pela fisiopatologia da AT. Apresentam capacidade elevada de ocasionar danos ao endotélio e à musculatura lisa vascular, por intermédio de ações como quimiotaxia para células do processo inflamatório

e ativação do sistema complemento, sobretudo na produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e o fator estimulador de colônias de macrófagos (ROSS, 1999).

Para a formação da placa aterosclerótica, precisa-se da ativação das células endoteliais, sendo as LDL-modificadas, os anticorpos e a IL-1 as principais substâncias responsáveis por essa ativação. Neste processo, ocorrem cinco mudanças: perda da integridade vascular, aumento da expansão das moléculas de adesão, mudança do fenótipo antitrombótico para trombótico, produção de citocinas e aumento da expressão das moléculas do sistema HDL, culminando com a proliferação de células musculares e formação de placas (ROSS, 1999; PEARSON, 2000).

Histologicamente existem seis estágios das placas ateroscleróticas: estágio I: espessamento adaptativo da íntima; estágio II: acúmulo macrofágico de lipídios com áreas nodulares de depósitos de lipídios, que são também conhecidas como faixas de gordura que representam macrófagos cheios de gorduras (células espumosas); estágio III: formação continuada de células espumosas e necrose macrofágica que contém uma pequena quantidade extracelular de lipídios (pré-ateroma); estágio IV (ateroma): fina separação do núcleo lipídico da luz arterial; estágio V (fibrateroma): espessamento fibroso dessa estrutura conhecida como lesão “cap”; e estágio tipo VI (lesão complicada): fibrose calcificada e ulceração, resultando em manifestações clínicas de AT (STOCKER et al., 2004).

2.3.2 Fatores inflamatórios do lúpus eritematoso sistêmico

O dano vascular no LES ocorre por variados mecanismos, incluindo a deposição de imunocomplexos, vasculite, ateromatose prematura e hipercoagulabilidade. O LES representa um modelo clássico de doença

inflamatória crônica mediada por imunocomplexos nos vasos e existem certas características associadas ao desenvolvimento da AT.

A deposição de imunocomplexos e a ativação do complemento estimulam as células endoteliais a recrutarem leucócitos para sítios inflamatórios na AT, levando à liberação precoce da proteína quimiotóxica de monócito (MCP-1) e tardia da interleucina-6 (IL-6) na musculatura lisa dos vasos, perpetuando o processo inflamatório.

Outro achado é a produção do componente C1-q que inibe a enzima colesterol hidroxilase-27 (CT-27) hidroxilase para o 27-hidroxicolesterol, gerando uma forma não hidrossolúvel, promovendo acúmulo de placas de colesterol.

Uma modificação no perfil de ativação de citocinas está bem estabelecida no LES, destacando-se o fator transformador de crescimento- β (TGF β -1), um potente e natural elemento no processo da imunossupressão. Acredita-se que ele apresente um efeito protetor na AT, por inibir a proliferação da musculatura lisa das células endoteliais (BRUCE; PRIZE, 2005).

Assim, no LES o dano de habilidade em ativar o TGF β -1 pode estar associado a elevação de marcadores precoces da AT. Grainger et al. (2000) demonstraram em um estudo *in vitro* que pacientes com LES, apresentavam uma correlação inversa com ativação da TGF β -1 e a espessura de carótida, os níveis do colesterol total (CT) e o índice de dano *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC).

Um novo marcador vem surgindo como um forte preditor para DAC mais forte até que o LDL. Ridker et al. (2002) avaliaram a relação de marcadores de resposta inflamatória e eventos cardiovasculares e observaram que a proteína c reativa ultrasensível (PCR), em análises multivariadas apresentou risco relativo de 1,5 para doença cardiovascular. Acredita-se que o real papel biológico da PCR seja sua presença nos tecidos inflamados, nos vasos ateroscleróticos e no miocárdio infartado, demonstrando expressão do fator tecidual (efeito procoagulante) nas moléculas de adesão e ligando-se a lipoproteínas plasmáticas presentes na maioria das células esponjosas (*foam cells*) das placas ateroscleróticas.

Assim, além de marcador, seria um mediador do processo aterogênico. A PCR, determinada por método ultrasensível, poderá futuramente deixar de ser um fator de risco condicional pela *American Heart Association/American College of Cardiology* para ser considerada um fator de risco independente maior. Seus níveis podem ser divididos em: < 1 mg/dL (baixo risco), 1 a 3 mg/dL (risco intermediário) e > 3 mg/dL (alto risco) (TSIMIKAS et al., 2006) (Figura 1).

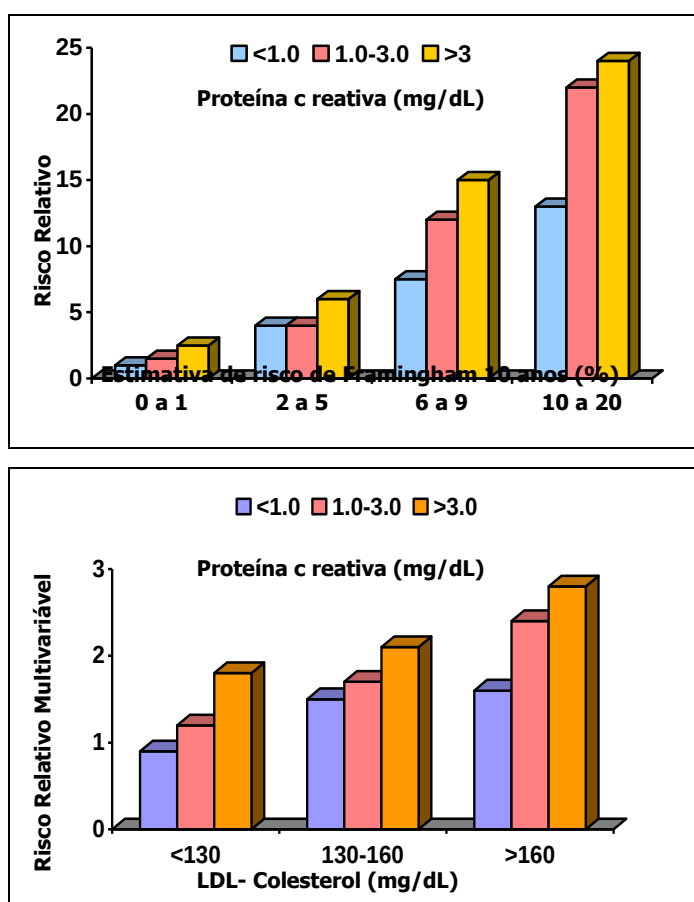


Figura 1. Valor da proteína c reativa ultrasensível após ajuste para fatores de risco tradicionais. Apresentados em todos os níveis de (c-LDL) e cálculo de risco de Framingham (TSIMIKAS et al., 2006).

Outro fator considerado de elevado risco para o desenvolvimento da AT é a homocisteína, um aminoácido com ação pró-trombótica que aumenta a produção de colágeno e diminui a disponibilidade do óxido nítrico. Petri et al. (1996) encontraram cerca de 15% de pacientes com LES que apresentavam aumento da homocisteína, geralmente, associada ao sexo

masculino, insuficiência renal, uso de prednisona, níveis baixos de ácido fólico, piridoxina e vitamina B, dados depois confirmados por Refai et al. (2002) e Martinez-Berriotxo et al. (2003).

No LES, a atividade da doença é definida como manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. É determinada pela presença de novos sintomas ou piora dos já presentes e reflete diretamente a gravidade da doença. Um dos principais critérios de atividade validados mundialmente é o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) que estabelece características clínicas e laboratoriais da doença (BOMBARDIER et al., 1992).

Borba & Bonfá (1997) demonstraram relação entre a gravidade da dislipidemia e o índice de SLEDAI e, posteriormente, Sella et al. (2003) observaram em um estudo de perfusão miocárdica por cineangiocoronariografia, a presença de escore elevado do SLEDAI em pacientes com lesões em artérias coronarianas, sugerindo estreita relação do processo inflamatório com a AT.

O índice para avaliar o dano orgânico, caracterizado pelas lesões irreversíveis é o *Systemic Lúpus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology* (SLICC/ACR) (GLADMAN et al., 2000). A relação deste índice com eventos cardiovasculares é descrita em alguns trabalhos (JACOBSEN et al., 1999; SVENUNGSSON et al., 2001; MAK SINOWICZ-MCKINNON et al., 2006). Um estudo de coorte com 1.087 pacientes realizado no período, entre 1970 e 2004, observou elevado índice do SLICC em pacientes portadores de LES com dano cardiovascular (UROWITZ, 2007).

Libby et al. (1991) demonstraram o papel do sistema imune celular e humoral na patogênese da AT. Vários autoanticorpos estão associados à AT e suas manifestações clínicas, dentre eles, destacam-se os anticorpos anti-LDL modificados, antiprotrombina, anti- β 2GPI (β 2-glicoproteína-I) e anticardiolipina. No LES, existe uma síndrome associada a eventos trombóticos chamada Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAAF) cujos principais anticorpos são direcionados aos antígenos cardiolipina, β 2-GPI, fosfatidilserina e protrombina. George et al. (1997) em estudo de modelo

animal em ratos, relataram a presença de β 2-GPI e de anticorpos anticardiolipina em lesões ateroscleróticas de carótidas. Lahita et al. (1993) demonstraram a elevação de CT, diminuição do HDL e da apolipoproteína-1 em pacientes com LES e SAAF.

2.4 Fatores de risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico

2.4.1 Tradicionais

Dislipidemia

As dislipoproteinemias são encontradas em até 75% dos pacientes portadores de LES e são determinantes no processo aterogênico. Os principais fatores preditores são a idade tardia de diagnóstico (> 35 anos), dose cumulativa de corticoide utilizada no tratamento e presença de doença renal secundária ao LES (BORBA; BONFA, 1997; BRUCE et al., 1998; FORMIGA et al., 2001). A presença de aumento de CT, VLDL e TG é frequente nos pacientes usuários de corticoides, com menopausa precoce, DM, obesidade, hipotireoidismo e síndrome nefrótica.

O aparecimento da dislipidemia no LES decorre, tanto do processo inflamatório associado à doença, como do uso de medicações hiperlipemiantes, como o corticoide. As alterações lipídicas durante a atividade da doença estão associadas ao aumento da resposta inflamatória de fase aguda, mediada por citocinas, gerando supressão da atividade da lipoproteína lipase (LPL), diminuindo a conversão do VLDL em LDL e,

consequente, HDL, o que levará ao aumento do TG, do VLDL e diminuição do HDL e apolipoproteína A1 (GORDON et al., 1989, WIERZBICKI, 2000).

Borba e Bonfa (1997) descreveram um distúrbio primário no metabolismo dos quilomícrons no LES, decorrente da diminuição da atividade da LPL, responsável pelo catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides (TG), levando a seu acúmulo e contribuindo diretamente para a AT acelerada. Dinu et al. (1998) também demonstraram a presença de autoanticorpos contra a apolipoproteína A1 em cerca de 33% dos pacientes com LES.

As alterações encontradas no metabolismo lipídico secundariamente ao uso de corticosteroides e pela associação de outras comorbidades no LES também são consideradas como padrão aterogênico.

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um complexo distúrbio caracterizado por vários fatores de risco para doença cardiovascular, dentre os principais estão a resistência insulínica, dislipidemia e deposição central de tecido adiposo. Por sua vez, a resistência à insulina é definida, como uma diminuição da habilidade da insulina estimular a ação da glicose no músculo e nas células gordurosas e inibir a lipólise no tecido adiposo (BARON, 2002).

Chung et al. (2007) descreveram a associação entre a SM e o LES, com frequência de 14%. Azevedo et al. (2007) também relataram essa relação em estudo brasileiro, com frequência até maior, entre 20 a 28%.

Pesquisas relatam que a frequência de resistência insulínica no LES é semelhante à encontrada em pacientes com DM tipo II e síndrome dos ovários policísticos (LAING et al., 2001; TELLES et al., 2007). Ahmad et al. (2007) observaram que mulheres com LES, brancas e não diabéticas, apresentavam maior nível de resistência à insulina, mesmo após excluir as usuárias de corticoterapia.

No LES também foi demonstrada a associação da síndrome metabólica com a progressão das placas carotídeas (MAKSIMOWICZ-MCKINNON et al., 2006; THOMPSON et al., 2008).

Tabagismo

O tabagismo é associado a várias doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla e alterações tireoidianas. Apresenta um importante papel na patogênese do LES, por meio das reações do sistema imunológico, proporcionadas pela ação dos componentes altamente tóxicos do cigarro (FREEMER et al., 2006).

Alguns estudos demonstram a associação do LES com o tabagismo (GHAUSSY et al., 2001; COSTENBADER; KARLSON, 2006; MAJKA et al., 2006). Ghaussy et al. (2001) realizaram um estudo de caso controle envolvendo 137 pacientes portadores de LES e determinaram maior risco de aparecimento da doença entre fumantes (OR = 6,69, IC 95% 2,59-17,28, $p < 0,001$) e ex-fumantes (OR=3,62, IC 95% 1,22-10,70), em relação aos não fumantes.

Existem referências também que o uso contínuo do cigarro diminui a ação dos antimaláricos no LES, o que é muito prejudicial para esses pacientes (WOZNIACHA; MCCAULIFFE, 2005).

Sabe-se da importante relação do tabagismo com DAC, porém no LES poucos estudos demonstram esta associação. Isso se deve principalmente à pequena proporção de fumantes nas amostras avaliadas, limitando o poder das pesquisas.

Diabetes Mellitus

A DM é reconhecida como um importante fator de risco cardiovascular e doença aterosclerótica prematura, apresentando cerca de 80% de mortalidade decorrente de DAC (COCCHERI et al., 2007).

Aproximadamente cerca de 30% dos pacientes com LES desenvolvem outras doenças autoimunes, dentre elas destaca-se a DM (CORTES et al., 2008, EL MAGADMI et al. *in press*).

Dos fatores de risco tradicionais para DAC encontrados nos pacientes com LES, o DM é encontrado em, aproximadamente, 5 a 9% dos casos, geralmente, decorrente da corticoterapia e síndrome metabólica associadas.

Ross et al. (1999) encontraram três ou mais fatores de risco para DAC em 53% de 229 pacientes portadores de LES, com a média de idade de 38,3 anos, sendo observada a DM em 10% dos casos. Cortes et al. (2008), realizaram um estudo de coorte na Universidade de Londres e identificaram uma frequência de 1,9% de pacientes com LES e DM.

A presença da associação do LES com DM, considerados como dois fatores de risco independentes para doença cardiovascular, potencializam o surgimento da DAC. Por isso, é fundamental o controle de DM nessa população.

HAS

Todos os fatores de risco tradicionais exercem um importante papel na AT prematura encontrada no LES, especialmente, a HAS.

A HAS é um fator de risco comum nos pacientes com LES, e existe maior probabilidade de HAS no LES que em controles (BRUCE et al., 2000). Isto decorre da insuficiência renal, do uso de corticoides e do estilo sedentário encontrado nesses pacientes. Em um estudo prospectivo, observou-se forte associação de eventos coronarianos e pacientes portadores de LES com hipertensão (RAHMAN et al., 1999), e outros demonstraram a sua relação com a AT subclínica (MANZI et al., 1999).

Obesidade

A obesidade encontrada no LES é, sobretudo central, e importante fator de risco para DAC. Na investigação de AT subclínica, avaliando o papel dos fatores de risco tradicionais nos pacientes com LES, não foram observadas diferenças significativas com os controles estudados em relação à obesidade (AHMAD et al., 2007). Por outro lado, Manzi et al. (1999) determinaram em um estudo de caso controle, realizado em doentes com LES que a presença de obesidade estava associada a um maior risco de espessamento da íntima da carótida.

Sedentarismo

A presença de sedentarismo no LES está associada a maior risco de DAC, semelhante a outras populações, além de aumentar a força dos outros fatores de risco. Numa coorte multicêntrica internacional de doentes com LES (*SLICC Atherosclerosis Registry*), 37% dos doentes apresentavam vida sedentária (UROWITZ, 2007).

Menopausa precoce

A utilização de imunossupressores no LES, especialmente, a ciclofosfamida, está associada ao aparecimento da falência ovariana. Geralmente a paciente com LES apresenta menopausa antecipada em, pelo menos, cinco anos (WIERZBICKI et al., 2000).

De acordo com o estudo de Framingham, o risco de uma mulher desenvolver DAC após a menopausa aumenta quatro vezes. Nesse estudo ao comparar a incidência de DAC em mulheres na pré e pós-menopausa em quatro faixas etárias, demonstrou-se que quanto mais jovem a mulher maior o risco de DAC se a mulher estiver no climatério. Esse risco diminuía em faixas etárias mais avançadas, mostrando o maior impacto da menopausa em jovens (HO et al., 1993).

O uso da terapia de reposição hormonal (TRH) apresenta resultados controversos em relação ao risco de DAC. Na tentativa de normatizar seu uso, realizou-se a I Diretriz Brasileira para Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas que definiu que a TRH não está recomendada com a finalidade exclusiva de reduzir o risco de DAC em mulheres no período de transição menopáusica ou de pós-menopausa. Existem evidências de benefícios cardiovasculares quando a TRH é iniciada na transição menopáusica ou nos primeiros anos de pós-menopausa (WIERZBICKI et al., 2000).

2.4.2 Fatores próprios do LES

Corticosteroides

O corticoide é conhecido pelos efeitos adversos no metabolismo, tanto na distribuição das gorduras, nas alterações da glicose e no controle da pressão arterial, é essencial para a estabilização do LES e determinante no melhor prognóstico desses pacientes.

Na avaliação de pacientes com LES, em estudo anátomo-patológico de necropsias, demonstrou-se significativa formação de placas ateromatosas, em cerca de 42% dos pacientes que utilizavam terapias com esteroides por mais de um ano (BULKLEY; ROBERTS, 1975). Outros trabalhos que avaliaram a AT subclínica no LES identificaram que os pacientes com mais placas eram os que usavam menos corticoides e maior índice de atividade; sugerindo processo inflamatório mais intenso (ROMAN et al., 2003; BRUCE; PRIZE, 2005).

A utilização dos corticoides aumenta significativamente os fatores de risco tradicionais, sobretudo o DM, HAS e hipercolesterolemia, mas não se pode considerar seu uso como fator de risco isolado para o desenvolvimento da AT. É necessário observar o tempo de uso, dose utilizada, dose cumulativa e tipo de esteroide. Petri et al. (1992) destacaram que o uso de prednisona em dose superior a 10mg/dia/ano está associado a hipercolesterolemia, e o uso de prednisona com dose inferior a 10mg/dia/ano associado à profilaxia antilipemiante não é considerado fator de risco para DAC (PETRI et al., 1992).

Alguns estudos compararam os fatores de risco em pacientes portadores de LES antes e após a terapia esteróide, observaram um aumento do CT, LDL, VLDL e TG com o início da corticoterapia (PETRI et al., 1992a; BORBA; BONFÁ, 1997). Mas outros estudos demonstraram aumento da fração HDL que possui efeito ateroprotetor (FORMIGA et al., 2001; BRUCE; PRIZE, 2005).

Portanto, fazendo um balanço entre as ações dos corticoides, observa-se tanto a ação adversa pelo risco cardiovascular como o papel benéfico com o controle da doença inflamatória.

Antimaláricos

Os antimaláricos são medicamentos amplamente utilizados em reumatologia, especialmente, no tratamento do LES. Eles apresentam efeito imunomodulador e poupador do uso de corticoides, sendo seus princípios ativos o difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina.

Algumas pesquisas demonstram seu efeito protetor nas dislipidemias, agindo ao diminuir a síntese do colesterol por meio da inibição da hidrólise lisossomal, no aumento da captação do LDL e na alteração da resistência à insulina (RAHMAN et al., 1999; BORBA; BONFÁ, 1999).

Petri et al. (1994) observaram diminuição do CT em cerca de 9% nos pacientes portadores de LES usuários de hidroxicloroquina (PETRI et al., 1994). Já um estudo brasileiro relatou, além do efeito de diminuição do CT, elevação significativa dos níveis de HDL (BORBA; BONFÁ, 1999).

Recentemente foi realizado um estudo comparativo entre grupos de pacientes com LES, em uso de antimaláricos isoladamente com antimalárico associado ao corticoide, controles saudáveis e corticoide isoladamente. Os pacientes estavam inativos e não apresentavam comorbidades. Foi detectado efeito favorável nas alterações lipídicas, como aumento do HDL, diminuição de triglicérides, CT e do VLDL nos grupos com o uso dos antimaláricos (SACHET et al., 2007).

A ação dos antimaláricos como reguladores das alterações lipídicas no LES já está evidente, entretanto ainda faltam estudos para identificar sua ação na redução da incidência de doenças cardiovasculares.

Imunossupressores

A utilização de drogas imunossupressoras no LES associou-se à melhora do prognóstico e diminuição da morbidade e mortalidade nesses pacientes. O uso desses medicamentos, especialmente, a ciclofosfamida, muitas vezes, promove a redução da atividade de doença, restabelecendo a função endotelial no processo inflamatório vascular. Como consequência pode ocorrer estabilização na evolução da AT.

Roman et al. (2003) avaliaram pacientes com LES e observaram correlação negativa com AT e terapia mais agressiva, sugerindo que o uso de imunossupressor pode diminuir o processo aterosclerótico.

Doença renal

A presença de síndrome nefrótica e proteinúria excessiva são sabidamente associadas com distúrbio do metabolismo lipídico e consequentes eventos cardiovasculares, especialmente fenômenos tromboembólicos. No LES, a doença renal manifesta é um importante fator de atividade e pode estar relacionada à AT precoce.

Em um estudo transversal, Bruce et al. (2003) observaram relação entre a taxa de filtração glomerular reduzida e a presença de placas ateroscleróticas.

2.5 A ultrassonografia de carótidas para avaliação da aterosclerose

A presença do espessamento da camada íntima e média das artérias carótidas é considerada, como indicador de AT generalizada, sendo preditor de DCV em fases subclínicas. Vários estudos demonstram a associação de

AT carotídea com fatores cardiovasculares, doença vascular cerebral e coronariana isquêmica; além de observar o valor preventivo da sua detecção precoce (CHAMBLESS et al., 1997; ESPELAND et al., 2005).

A *American Heart Association* (AHA) recomenda a utilização da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (EIMC) para avaliação do risco cardiovascular (SMITH et al., 2004), assim como a Diretriz Brasileira de Prevenção de Aterosclerose, que considera a EIMC um fator preditor independente da doença coronariana (SPOSITO et al., 2007).

Várias técnicas podem ser utilizadas para a detecção de tal medida, entretanto o método recomendado, por ser de caráter não invasivo, quantitativo, de baixo custo, sem exposição à radiação e com boa reprodutibilidade entre aparelho e observador é a ultrassonografia (US) modo B, em escalas de cinza e imagens com fluxo *Doppler* colorido (UDC).

Pignoli et al. (1986) relataram os primeiros trabalhos que utilizaram a US modo-bidimensional com a análise da medida da EIMC que foram feitos com cortes anatômicos da aorta para quantificar a AT. Posteriormente diversos trabalhos confirmaram a eficiência e importância na realização da medida como indicativo da AT (CHAMBLESS et al., 1997; KASTELEIN et al., 2007).

A medida da EIMC é detectada com base na camada íntima do lúmen vascular, que se estende desde a superfície endotelial até a lâmina elástica da camada média. Essa medida não é uniforme, pode apresentar variações fisiológicas compensatórias à mudança de fluxo e tensão da parede arterial (Figura 2).

Existem algumas controvérsias para o limite preciso de detecção da normalidade da EIMC, variando de 0,8 a 1,0mm. Alterações em relação ao sexo e idade devem ser consideradas, pois alteram a espessura da EIMC. Aspectos étnicos e presença de doenças, como os hipertensos, também aumentam o EIMC. Dessa forma, a padronização de um único ponto de corte para a normalidade torna-se de difícil realização.

Deve-se estudar diferentes seguimentos das artérias carótidas, incluindo a carótida comum, bifurcação carotídea, bulbo e a carótida interna; entretanto, considera-se a medida da parede posterior da porção distal

carótida comum como ideal para o estudo, por ser de fácil medida e boa reprodutividade.

A EIMC é observada por um padrão de dupla linha, longitudinal, formada por duas linhas paralelas que consistem na interface entre a íntima-média e média-adventícia.

No consenso de Mannheim a placa é considerada como a presença de uma imagem focal que invade o lúmen arterial em, pelo menos, 0,5 mm ou 50% do valor da medida da EIMC, ou um espessamento $> 1,5$ mm (Figura 2), porém existem variações entre 1,0 mm a 1,8 mm (TOUBOUL et al, 2007)

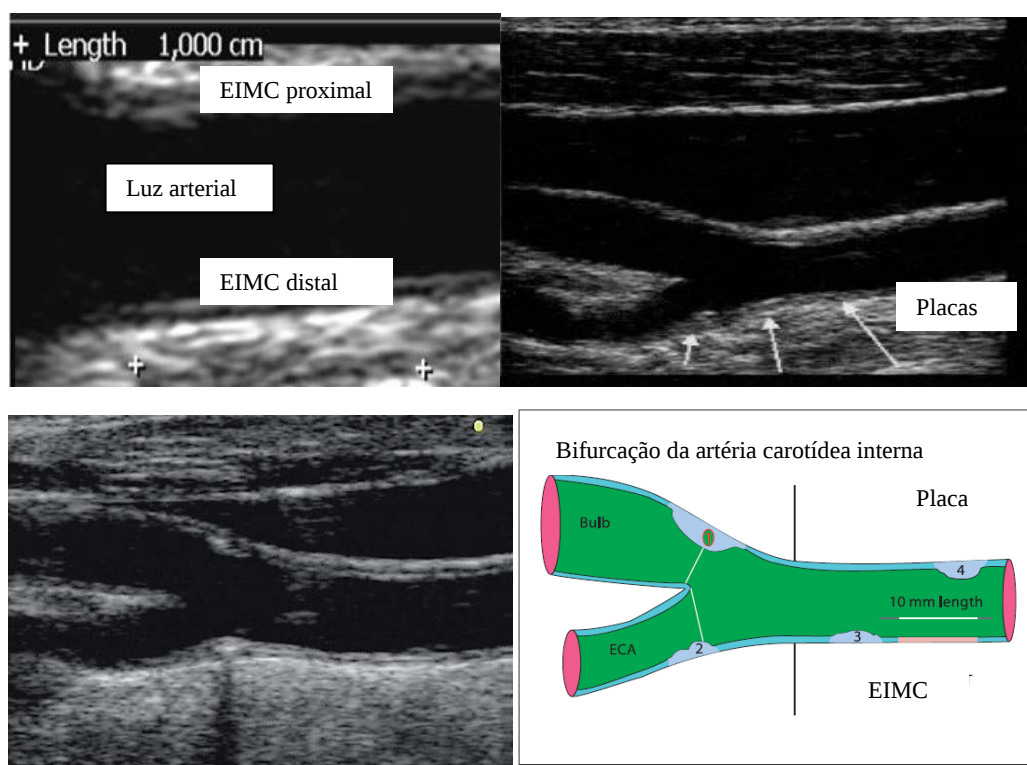


Figura 2. Análise ultrassonográfica de artéria carótida interna, demonstrando a espessura da camada íntima e média das artérias carótidas (EIMC) e a presença de placas.

A medida da EIMC pode ser realizada por dois métodos: o manual e o automatizado, ambos com boa eficácia e reprodutividade. A utilização do método manual pode determinar mais variações interobservadores e aumentar a possibilidade de erros. A utilização do método automatizado requer um *software* específico para captar e calcular as medidas, demonstra

melhor eficiência na variabilidade interobservador. Recentemente, Puchner et al. (2008), demonstraram uma correlação de medidas da EIMC em pacientes normais pelos métodos automático e manual e observaram diferença significativa entre as medidas ($p < 0,001$). Em 2005, Seçil et al. realizaram estudo comparativo para avaliação de AT pelo *Doppler* de carótidas, identificaram uma maior sensibilidade do método manual, entretanto com grandes variabilidades interobservadores, diferentemente do método automatizado que apresentou mais especificidade e menos variações.

Vários estudos demonstram a relação entre a medida da AT carotídea e manifestações cardiovasculares, apresentando eficiente correlação clínico-radiológica. Salonen et al. (1991) já demonstravam risco aumentado de 2,2 vezes para IAM em pacientes com elevação de EIMC. O estudo GENIC comparou o Escore de Framingham com a EIMC e ocorrência de placas ateroscleróticas em 510 pacientes com AVC e 510 controles, havendo correlação significativa da medida da EIMC e dos riscos cardiovasculares (TOUBOUL et al., 2005)

O estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) é um grande estudo populacional que realizou medidas da EIMC em 15.792 americanos de cinco a 65 anos. Após um acompanhamento de quatro a sete anos, observou que o aumento da EIMC estava associado à elevação de risco para doença coronariana, com RR de 5,07 para mulheres e 1,85 para homens (CHAMBLESS et al., 1997). Estudos de intervenção com a utilização de estatinas e medida de EIMC como desfecho demonstraram uma redução da EIMC e da ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma meta-análise de estudos sobre a progressão/regressão com estatina foi realizada sendo observada redução anual média de 0,012mm na EIMC, associada a uma razão de chances de 0,48 para doença cardiovascular (ESPELAND et al., 2005).

2.6 Aterosclerose carotídea no lúpus eritematoso sistêmico

Na população geral, o achado da doença aterosclerótica subclínica é considerado fator preditivo independente de novos eventos ateroscleróticos; e a presença de placas ateroscleróticas carotídeas são indicativas de AT generalizada.

Roman et al. (2003) publicaram dados comparando a presença de placas carótidas em pacientes com LES e controles, observando no grupo com LES ocorrência de 37% de placas comparadas a 15% no grupo controle. Há variações de frequência de prevalências, de 9 a 50%; de acordo com o tipo de desenho de estudo, e método utilizado (EL MAGADMI et al., 2004, SATO et al., 2005).

No LES, diversos trabalhos com diferentes modalidades de imagens vêm demonstrando aumento de prevalência de AT subclínica, contribuindo para a explicação da natureza acelerada da AT nesta doença (Quadro 1).

Quadro 1. Resumo de prevalência de doença aterosclerótica subclínica em coortes de pacientes com LES, selecionadas de acordo com as técnicas utilizadas.

Autor	País	Medida	Nº/total	%
Selzer et al.	Estados Unidos	placa carótida	68/214	32%
Roman et al.	Estados Unidos	placa carótida	73/197	37%
Doria et al.	Itália	placa carótida	22/78	17%
Ahmad et al.	Inglaterra	placa carótida	58/200	29%
Bruce et al.	Canadá	defeitos perfusão miocárdica	49/129	38%
Sella et al.	Brasil	defeitos perfusão miocárdica	23/82	28%
Asanuma et al.	Estados Unidos	calcificação coronariana	20/65	31%
Manger et al.	Alemanha	calcificação coronariana	21/75	28%
Theodoridou et al.	Inglaterra	índice pressão torn-braço	34/91	37%
Ed Magadmi et al.	Inglaterra	disfunção endotelial	34/62	55%

BRUCE; PRIZE, Rheumatology, v.44:1492–1502,2005.

Em relação à associação dos fatores de risco tradicionais e presença de AT carotídea no LES, há relatos de associação entre idade mais

avançada, HAS, nível de LDL > 100 mg/dL e evento coronariano prévio (MANZI et al., 1997). Já Svenungsson et al. (2001) encontraram associação entre baixos níveis de HDL, altos níveis de LDL, TG e homocisteína. Recentemente, Cacciapaglia et al. (2009) não correlacionaram os fatores de risco tradicionais com a AT carotídea, sugerindo que o próprio LES é considerado, como fator de risco independente para a doença aterosclerótica.

Existem controvérsias entre a terapêutica utilizada no LES e sua associação com a AT subclínica. Vários estudos demonstraram que os corticoides aumentam o número de fatores de risco para doença coronariana, em uma relação dose-dependente. Manzi et al. (1999) e Doria et al. (2003) observaram em análises univariadas associação positiva entre dose cumulativa de corticoide, maior tempo de uso desta medicação, HAS e maior índice de atividade de doença. Na análise multivariada a principal variável relatada foi dose cumulativa de corticoide. Entretanto, Sato et al. (2005) e Jimenez et al. (2005) não demonstraram associação de dose cumulativa de corticoide e AT subclínica. De modo semelhante, Bessant et al. (2006) e Cacciapaglia et al. (2009) também não observaram essa relação, ressaltando que baixas doses de corticoides exercem um efeito anti-inflamatório e não aterogênico.

Roman et al. (2003) descreveram a associação negativa entre o uso de imunossupressores e presença de AT subclínica, referindo que nos casos graves a utilização de imunossupressores permitiria associar menor dose de corticoide e obter maior efeito anti-inflamatório, gerando um efeito protetor no processo aterogênico. Dentre os medicamentos imunossupressores utilizados no LES, há relatos de maior presença de placas com o uso da azatioprina, talvez pela relação dessa medicação com uma forma mais grave de doença que necessite de altas doses de corticoides ou pela pouca efetividade no controle do processo inflamatório vascular. Estudos em transplantados recebendo agentes imunossupressores, como o micofenolato de mofetil (medicamento também utilizado no LES) demonstram um efeito superior em redução de risco

cardiovascular quando comparados ao da azatioprina (TOLOZA et al., 2004; AHMAD et al., 2007).

Os marcadores de inflamação, especialmente, a PCR ultrassensível, são pontuais em predizer o risco da doença coronariana manifesta, mas falham na doença subclínica. Estudos no LES não conseguem demonstrar associação entre marcadores de inflamação e AT subclínica. Roman et al. (2003) analisaram a associação da PCR, interleucina-6 e receptor de fator de necrose tumoral e não observaram associação com AT subclínica. Em 2006, Maksimowicz- McKinnon et al. encontraram relação entre valor de C3 aumentado (> 120 mg/dL) e placa aterosclerótica, sugerindo que a baixa atividade da doença estaria relacionada com maior processo aterogênico. Desse modo, a AT poderia estar mais relacionada com a cronicidade da doença que sua gravidade.

2.7 Hipertrofia ventricular esquerda no lúpus eritematoso sistêmico

Dentre as alterações cardiovasculares no LES, estudos demonstram alterações ecocardiográficas em cerca de 38 a 88% dos casos (MYEROWITZ et al., 1974; PAGET et al., 1975; LERMAN et al., 1982; BENOTTI et al., 1984; BROWN et al., 1988; REINER; FURIE et al., 1981, KANNEL et al., 1987).

A importância da pesquisa da HVE deve-se à sua associação a múltiplos fatores de risco para doença coronariana, incluindo a morte súbita (KANNEL et al., 1969; DAWBER et al., 1980; HAMMOND et al., 1986, SULLIVAN, et al., 1993). Os principais mecanismos relacionados com morte súbita envolvem redução do fluxo coronário com posterior aumento de consumo de oxigênio, gerando arritmias, isquemia e consequente morte súbita.

Estudos anteriores relataram a presença de HVE em pacientes com LES, sempre ressaltando sua ligação com a HAS, secundária tanto no uso de corticoides como pela doença renal subjacente (MANDELL, 1987; DOHERTY et al., 1988). Acredita-se que as alterações estruturais e funcionais do VE não decorram somente da HAS, mas, de alterações valvares e por doença coronariana associada. Dentre os mecanismos que levam a estas alterações, ressalta-se a natureza inflamatória da doença, gerando a vasculite, conseqüentemente, miocardite e espessamento arterial.

Roman et al. (2006) demonstraram a relação entre espessamento arterial e cronicidade da doença e marcadores inflamatórios da doença com a HVE, sugerindo que a remodelação ventricular e subsequente hipertrofia podem ser resultantes desse processo.

Pieretti et al. (2007) observaram que a HVE em pacientes com LES estava relacionada não só aos fatores de risco tradicionais, como também pela presença por si só da doença. Nesse estudo, foram excluídos os pacientes com doença cardíaca manifesta, falência renal crônica e alterações valvulares com repercussão hemodinâmica, descartando variáveis de confusão diagnóstica.

Do mesmo modo, Fugimoto et al. (1994) realizaram um estudo que avaliaram pacientes com LES, excluindo os portadores de DM e a doença isquêmica e valvular e compararam com controles e observaram maior encurtamento fracional e HVE nesses pacientes. Alguns autores consideram que a HAS não é a causa primária da HVE no LES, sendo apenas um fator contribuinte (FUJIMOTO et al., 1994; PIERETTI et al., 2007).

2.8 Associação de aterosclerose e hipertrofia ventricular esquerda

Além de estar relacionada com a isquemia coronariana, a AT carotídea também é mais freqüente em indivíduos com HVE, sendo duas vezes mais comum em indivíduos hipertensos com HVE (ROMAN et al., 1995).

Com o desenvolvimento da HVE, também ocorre hipertrofia vascular e, posteriormente, a disfunção endotelial que leva à captação das lipoproteínas ricas em colesterol, contribuindo para a formação da placa aterosclerótica. Roman et al. (1995) observaram que a HVE é um forte preditor para a presença de placas ateroscleróticas nas carótidas.

A associação da AT carotídea e HVE já se encontra bem estabelecida na população geral com risco para DCV. O estudo (*Cardiovascular Health Study*) identificou maior frequência de espessamento e estenose de carótidas em pacientes com HVE em relação aos controles (KULLER et al., 2006). A doença coronariana aterosclerótica é responsável pela elevada morbidade cardiovascular nos pacientes com HVE, como a elevada incidência de IAM ou de revascularizações.

No LES, doença de caráter sistêmico, encontra-se um ambiente adequado para o surgimento destas lesões. Na ausência de doença valvular significativa, a HVE decorre de miocardite inflamatória hipertensiva, vasculite intramural ou AT. Roman et al. (2001) demonstraram forte associação entre presença de aumento de índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE) e placas carótidas em pacientes com LES. Pierreti et al. (2007) analisaram grupos comparáveis de pacientes portadores de LES hipertensos e normotensos e observaram que tanto a HAS, como alguns fatores da doença, isoladamente, são fortes preditores da HVE.

Na análise univariada, foi demonstrado que além dos fatores de risco tradicionais como HAS, DM e obesidade, a AT carotídea, rigidez arterial, duração da doença, índice de dano e altos níveis de marcadores

inflamatórios, como o TNF- α e ICAM estão relacionados com a presença da HVE. Na análise multivariada observou-se que HAS, DM, duração de doença, marcadores inflamatórios como elevação da PCR e IL-6 e rigidez arterial estiveram associados com a HVE, sugerindo que a AT decorra de um processo inflamatório). Embora a HVE tenha sido, frequentemente, detectada nos pacientes com AT carotídea, na análise multivariada ela não foi um fator determinante (PIERETTI et al., 2007).

3 OBJETIVOS

- a) Avaliar a frequência de AT carotídea em pacientes com LES;
- b) Avaliar a frequência de HVE em pacientes com LES; e
- c) Analisar a associação dos fatores de risco tradicionais para DCV e fatores próprios do LES com AT e HVE.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

4.1.1 Amostra estudada

Foram estudados 70 pacientes portadores de LES, atendidos no ambulatório de Reumatologia da Universidade Federal de Sergipe e em um consultório particular da cidade de Aracaju-Sergipe, no período de fevereiro a setembro de 2009.

4.1.2 Critérios de inclusão

- preenchimento de quatro ou mais critérios de LES, segundo o Colégio Americano de Reumatologia (HOCHBERG, 1997), (Anexo 1);
- pacientes com idade de 18 a 70 anos;
- ambos os sexos;
- qualquer nível sócioeconômico;
- a doença em atividade ou remissão; e
- diagnóstico de LES $\geq$ um ano;

4.1.3 Critérios de exclusão

- gravidez;
- histórico de doença cardiovascular manifesta;

4.1.4 Considerações éticas

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAE), envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe, processo nº: 0119.0.107.000-08, com ciência e autorização dos pacientes com base na assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (Anexo 2).

4.2 Metodologia

4.2.1 Modelo do estudo

O estudo é do tipo transversal e analítico.

4.2.2 Caracterização clínica

Os dados foram preenchidos em um questionário previamente estabelecido por apenas um observador (Anexo 3).

a) Dados epidemiológicos: idade, sexo, cor de pele, nível socioeconômico.

Para fins de estudos demográficos no Brasil, a atual classificação racial do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) tomada como oficial é a de 1991. Tal classificação tem como diretriz, essencialmente, o fato de a coleta de dados basear-se na autodeclaração. Ou seja, a pessoa escolhe, de um rol de cinco itens (branco, preto, pardo, amarelo e indígena) em qual deles se define. Classificamos os pacientes como cor branca, aqueles que se declararam de cor branca e não branca os outros.

O nível socioeconômico foi avaliado observando indicadores como o tipo de ocupação, renda e escolaridade, caracterizando os seguintes níveis: baixo inferior, baixo superior, médio inferior, médio médio, médio superior e alto, segundo indicadores do censo do IBGE.

b) Fatores de risco tradicionais: HAS, DM, menopausa precoce (< 45 anos), tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, obesidade, familiares com coronariopatia.

A HAS foi definida segundo a V Diretrizes Brasileiras de HAS, sendo considerados hipertensos os pacientes em uso de anti-hipertensivos ou com nível de PAS (pressão arterial sistólica) ≥ 140 mmHg e /ou PAD (pressão arterial diastólica) ≥ 90 mmHg (V Diretrizes Brasileiras de HAS, 2007).

O diagnóstico de DM foi determinado ou pelo uso de hipoglicemiantes e/ou nível de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico, junho 2004).

Para avaliação do tabagismo, os pacientes foram divididos em fumantes atuais, fumantes passivos, ex-fumantes e não fumantes: considerando que fumante atual era aquele que reportava o uso contínuo de

cigarros; fumantes passivos, os que coabitavam com algum indivíduo tabagista ativo; ex-fumantes eram os pacientes que haviam parado de fumar há mais de 30 dias; e não fumantes os que não tinham exposição ativa ou passiva à fumaça de cigarro (STELMACH et al., 2009). Para a classificação estatística, dividimos como paciente fumante (os fumantes ativos, ex-fumante e passivo) e não fumante.

O sedentarismo foi classificado de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Educação Física pelo sistema de Vigitel, 2005, pelo qual os indivíduos foram classificados, como “inativos em quatro domínios da atividade física” se informaram que: 1) não fazem exercícios físicos ou esportes pelo menos um dia por semana; 2) “não andam frequentemente a pé” e “não carregam frequentemente carga pesada” no seu trabalho (ou não trabalharam nos últimos três meses); 3) não se deslocam de casa para o trabalho a pé ou por bicicleta; e 4) não são responsáveis pela “limpeza pesada” de suas residências.

Segundo dados do Projeto e Diretrizes de sobrepeso e obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (2004), a obesidade foi observada, baseada no cálculo de medidas antropométricas, como o índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal. A associação da medida da IMC com a circunferência abdominal oferece uma forma de avaliação de risco cardiovascular, que ajuda a definir o tipo de ação terapêutica a ser realizada. O sobrepeso/obesidade foi considerado, quando o IMC foi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.

A condição de hereditariedade foi avaliada pelo risco de um parente de primeiro grau ter apresentado doença coronariana ou acidente vascular cerebral (AVC), antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 anos, para mulheres.

A presença de dislipidemia foi determinada segundo referências da IV Diretriz Brasileira Sobre Prevenção da Aterosclerose (2007) que considera dislipidemia quando: a hipercolesterolemia isolada com o LDL-C $\geq 160 \text{ mg/dL}$, hipertrigliceridemia isolada com o TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$, hiperlipidemia mista com o LDL-C $\geq 160 \text{ mg/dL}$ e TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$, quando o TG for maior que 400 mg/dL considerar o CT $\geq 200 \text{ mg/dL}$ e o chamado HDL-C baixo com o HDL-C (homens $< 40 \text{ mg/dL}$ e mulheres $< 50 \text{ mg/dL}$) isolada ou em

associação com aumento de LDL-C ou de TG. Além dos pacientes que já vinham em uso de hipolipemiante.

c) Fatores próprios da doença: Idade de diagnóstico da doença, tempo da doença, índice de atividade da doença (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI*) (BOMBARDIER et al., 1992), índice de dano da doença (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC*), (GLADMAN et al., 2000), e tratamento instituído como: uso de corticóide, tempo de uso e dose cumulativa, uso de imunossupressores, uso de cloroquina. Estes dados foram obtidos com o preenchimento de um protocolo específico e por meio de revisão de prontuário efetuada por único observador.

O tempo de doença foi definido pelo início do diagnóstico até a avaliação do paciente neste trabalho, sendo considerado um longo tempo de doença, quando foi ≥ 10 anos. A idade no diagnóstico foi considerada tardia, quando o paciente tivesse ≥ 35 anos na época do diagnóstico.

Os índices de SLEDAI foram calculados pautados no preenchimento de um questionário, podendo o escore variar de zero a 105 pontos (Anexo 2). A classificação preconizada (BOMBARDIER et al, 1992; COOK et al, 2000) foi usada, considerando atividade de doença um índice maior ou igual a oito. Da mesma forma, o índice do SLICC também foi determinado pelo preenchimento de questionário padronizado; o seu valor pode variar entre zero e 49, sendo avaliados 12 domínios, atribuindo a pontuação um se houver lesão irreversível. No caso de eventos repetidos, com um intervalo de tempo superior a seis meses a pontuação será dois. No domínio renal, o valor máximo é três no caso de insuficiência renal terminal. Com o decorrer do tempo, o valor do SLICC só aumenta, caracterizando o dano crônico da doença (Anexo 2).

Quanto ao tratamento, foram avaliados o tempo e a dose de corticoide utilizado e se realizou pulsoterapia com metilprednisolona, observando se a dose atual era < 10 mg de prednisona ou ≥ 10 mg de prednisona. Para a dose cumulativa, foi realizado o cálculo multiplicando-se a dose diária (equivalente a prednisolona) pelo número de dias utilizados (WILLIAMS et al., 2002). Também foi avaliada a utilização de antimaláricos e

imunossupressores como a azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato de mofetil.

4.2.3 Métodos

4.2.3.1 Dados antropométricos

O peso (Kg), e a altura (cm) foram verificados por intermédio de procedimentos padronizados, e posteriormente, o IMC com o seguinte cálculo: $(\text{IMC} = \text{Peso}/\text{Altura}^2 / \text{kg/m}^2)$.

4.2.3.2 Exames laboratoriais

Após jejum noturno de 12 horas, foram colhidas amostras de sangue venoso periférico de todos os pacientes. Posteriormente, foram analisadas no laboratório do Hospital da Universidade Federal de Sergipe. A pesquisa do FAN, dosagem de complemento e anticorpo anti-DNA foram realizadas em um laboratório particular.

Os seguintes exames foram efetuados.

- hemograma completo: método automatizado ABX- Micros 6.0;
- colesterol total: método enzimático colorimétrico;

- HDL- colesterol : método de ácido phosphotungstênio / magnésio ;
- O LDL-colesterol, lipoproteína de baixa densidade, foi calculado indiretamente pela fórmula de Friedwald: $LDL-c = CT - (HDL - TG/5)$
- triglicérides: método enzimático colorimétrico;
- glicemia: glicose oxidase;
- ureia : método cinético;
- creatinina : método reação de Jaffé;
- sumário de urina: método fita reativa , microscopia ótica;
- proteinúria de 24 horas: método colorimétrico automatizado;
- *clearance* de creatinina: método colorimétrico automatizado;
- Velocidade de hemossedimentação (VHS): método Westergreen;
- PCR ultrassensível: método nefelometria;
- FAN : método imunofluorescência indireta Hep-2
- dosagem de complemento : método imunoturbidimétrico;
- Anti DNA : método imunofluorescência indireta- *crithidia luciliae*.

4.2.3.3 Duplex scan das artérias carótidas (DSC)

O DSC foi realizado em todos os pacientes para avaliar a presença de placas ateroscleróticas e medir a EIMC. Utilizou-se aparelho de US, modo B, de alta resolução tipo *Philips IU 22*, ano de fabricação 2008, por meio de transdutores lineares com aquisição de imagens e *Doppler* multifrequencial: L12-5 (12 a 5 MHz), L8-4 (8 a 4 MHz) e L9-3 (9 a 3 MHz). As imagens foram arquivadas e avaliadas no *software* QLAB Philips para cálculo de EIMC automatizada. Os exames foram realizados por um único observador.

O exame foi feito com o paciente em posição supina e hiperextensão do pescoço, observando cortes longitudinais na parede posterior de cada artéria carótida comum nos lados direito e esquerdo, 1,0 cm abaixo de sua bifurcação em artérias carótidas interna e externa (CLAESSENS et al.,

2002). A avaliação da EIMC foi determinada pela visualização da dupla linha, que é o espaço anecoico compreendido entre as duas linhas ecogênicas paralelas limitantes da parede arterial.

A distância entre o início da primeira linha ecogênica e o fim da segunda linha ecogênica é considerada a EIMC, ou seja: o limite interno da EIMC é a transição luz vascular-íntima, e o limite externo, a transição média-adventícia (BALDASSARRE et al., 2000; CLAESSENS et al., 2002) (Figura 3).

A EIMC foi calculada de modo automatizado com a média de 100 medidas na parede posterior da artéria carótida comum, 1,0 cm abaixo da bifurcação em artérias carótida externa e interna. Foi considerado o aumento de EIMC, quando a medida fosse $> 0,8$ mm abaixo da bifurcação; e a detecção de placa com a presença de uma imagem focal que invadisse o lúmen arterial em, pelo menos, 0,5 mm ou 50% do valor da medida da EIMC, ou um espessamento $> 1,3$ mm.

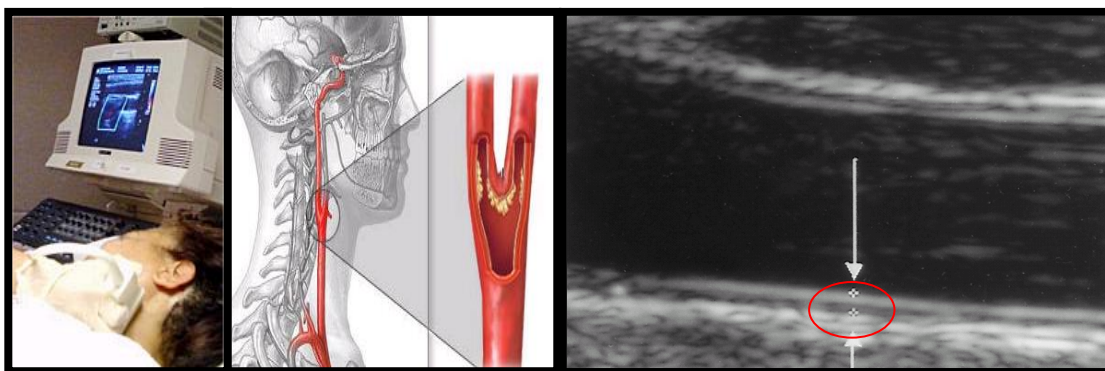


Figura 3. Ecodoppler vascular de artéria carótida

Nota: Destaque em vermelho na parede posterior (linhas ecogênicas paralelas separadas por um espaço anecoico – “dupla linha”), onde a EIMC é aferida: Limite Interno – transição luz vascular-íntima; Limite Externo – transição média-adventícia (setas e cursores).

4.2.3.4 Ecocardiograma

A realização do estudo ecocardiográfico foi obtida pelo modo M-Unidimensional, modo Bidimensional, *Doppler* pulsátil e *Doppler* Tissular, seguindo as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE), conforme Quinones et al. (2002). O equipamento *Philips* em visor C com transdutor de 3 MHz, ano de fabricação 2005 foi utilizado, sendo todas as imagens ecocardiográficas analisadas por um único observador.

O ecocardiograma é um método de alta sensibilidade para o diagnóstico de HVE, também fornece importantes informações, como o padrão da geometria do ventrículo esquerdo, com função prognóstica e a presença de disfunção diastólica, que é a alteração inicial na evolução da hipertrofia ventricular esquerda hipertensiva.

A inversão da relação da onda E-A é uma das primeiras alterações ecocardiográficas observadas, indica modificação na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo decorrente de alterações de relaxamento.

- **Medidas de massa e índice de massa do ventrículo esquerdo**

As medidas do ventrículo esquerdo foram feitas de acordo com as recomendações da (ASE) (QUINONES et al., 2002) pelo modo M guiado pelo bidimensional.

Os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, espessura do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo foram medidos no final da diástole definida pelo início do QRS pela monitorização eletrocardiográfica simultânea realizada em todos os pacientes.

A medida do diâmetro sistólico foi feita no momento em que a parede posterior do VE atingiu seu ponto mais próximo ao septo. O valor médio de três medidas consecutivas foi considerado.

A massa do VE foi calculada utilizando-se a fórmula da ASE corrigida de acordo com Devereux et al. (1986). A fórmula também chamada de anatômica ou de Devereux, apresenta uma boa validação com os achados de necropsias ($r=0,90$), tentando corrigir discrepâncias verificadas em outras equações.

$$\text{Massa} = 0,8 \{1,04 [(SIV + DDVE + PP)^3 - DDVE^3]\} + 0,6 \text{ g}$$

Onde:

SIV = Septo interventricular

DDVE = Dimensão diastólica do ventrículo esquerdo

PP = Parede posterior do ventrículo esquerdo.

Para avaliar a indexação da massa ventricular dividiu-se a massa pela área de superfície corpórea, de acordo com a Equação de DuBois; pois essa forma de indexação é amplamente utilizada em razão de sua poderosa associação com a massa do VE (LEVY et al., 1987; DE SIMONE et al., 2000).

Índice de massa = $0,8\{1,00[(DDVE \underline{d} + PPd + S d)^3]\}$, onde d= fim da diástole

Para análise estatística, o seguinte ponto de corte das medidas da HVE foi usado:

- índice de massa maior que 96 g/m² para mulheres e 116 g/m² para homens, baseado em estudo realizado na população de índios, brancos e negros americanos já em uso na literatura médica atual (LANG et al., 2005), (Quadro 2).

Quadro 2. Valores de referência da massa e índice de massa ventricular esquerda em mulheres e homens (fórmula de Devereux, convenção ASE).

		Valor Referência	Aumento discreto	Aumento moderado	Aumento severo
Homens	Massa VE (g)	88-224	225-258	259-292	≥293
	Massa/SC (g/m ²)	49-115	116-131	132-148	≥149
	Massa/alt (g/m)	52-126	127-144	145-162	≥163
	Massa/alt ^{2,7}	20-48	49-55	56-63	≥64
	Espessura SIV (cm)	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
	Espessura PP (cm)	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	1,4-1,6
Mulheres	Massa VE (g)	67-162	163-186	187-210	≥211
	Massa/SC (g/m ²)	43-95	96-108	109-121	≥122
	Massa/alt (g/m)	41-99	100-115	116-128	≥129
	Massa/alt ^{2,7}	18-44	45-51	52-58	≥59
	Espessura SIV (cm)	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6
	Espessura PP (cm)	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6

VE = ventrículo esquerdo, SC = superfície corpórea, alt = altura, SIV = septo interventricular, PP = parede posterior. (LANG. et al. J Am Soc Echo, 2005)

- **Análise de função sistólica do ventrículo esquerdo**

Dois parâmetros de função sistólica: o encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo ($\Delta D - FS$) em % e a fração de ejeção (FE) foram estudados pela fórmula de Teichholz (SHILLER et al., 1989).

4.3 Análise estatística

Os resultados foram calculados como média e desvio padrão quando obedeceram ao pressuposto de normalidade. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências simples ou relativas e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, quando pertinentes.

A comparação entre os grupos com e sem diagnóstico de AT ou com e sem HVE foi realizada pelo teste de *Student* para variáveis quantitativas quando o pressuposto da normalidade foi obedecido.

A análise da associação das variáveis categóricas entre os grupos foi realizada pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher quando mais adequado.

Para avaliação dos fatores associados à AT e HVE, foi utilizado o modelo de regressão logística, considerando-se:

- a) variável desfecho: com e sem diagnóstico de AT e com e sem diagnóstico de HVE.
- b) variáveis independentes: idade, sexo, cor de pele, nível socioeconômico, HAS, DM, menopausa precoce, tabagismo, sedentarismo, dislipidemia, obesidade, familiares com coronariopatia, idade de diagnóstico da doença, tempo da doença, SLEDAI, SLICC, uso de corticoide, tempo de uso e dose cumulativa, uso de imunossupressores, uso de cloroquina, PCR, glicemia, CT, c-LDL, c-HDL, TG, IMC.
- c) procedeu-se à determinação da razão de chance não ajustada, pela regressão logística simples.
- d) Para o modelo de regressão logística múltipla, foram selecionadas as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ ou aquelas que mostravam associação biológica plausível ou dados prévios na literatura.

Considerou-se os testes de hipóteses como bicaudal e nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foram considerados. Utilizou-se o programa SPSS versão 15.0 *for Windows*.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população-alvo

Foram analisados 70 pacientes portadores de LES, sendo 65 do sexo feminino (92,8%) e cinco do sexo masculino (7,2%). A idade variou de 20 a 70 anos, com média de $39,3 \pm 13$ anos. A cor de pele mais prevalente foi a não branca com 65,6% e a cor branca foi identificada em 34,4%. Dentre os níveis socioeconômicos, predominaram os níveis baixo inferior (34,3%) e baixo superior (35,7%), (Tabela 1).

Tabela 1. Características de achados epidemiológicos de 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

Dados epidemiológicos	Pacientes com LES (n=70)
Idade (anos) *	$39,3 \pm 13$
Sexo feminino †	65 (92,8)
Cor de pele não branca †	46 (65,6)
Nível socioeconômico baixo †	49 (70)

* variáveis contínuas = média $\pm$ DP. † variáveis categóricas = n (%).

Em relação aos fatores de risco tradicionais para DAC, a HAS foi encontrada em 38 pacientes (54,3%). Todos os pacientes hipertensos estavam em uso de anti-hipertensivos. A DM foi detectada em oito pacientes (11,4%), com média de glicemia de $82,1 \pm 15,5$ mg/dL. Detectou-se a obesidade em 37 pacientes (52,7%), com médias de IMC de $26,2 \pm 4,8$ kg/m² e circunferência abdominal de $90,8 \pm 12,7$ cm. Aproximadamente, metade dos pacientes foi considerada sedentária (45,7%) e 13%, tabagistas. A menopausa precoce foi encontrada em 22% dos casos, e a presença de DAC familiar, em 65,7% dos pacientes. Pouco mais da metade dos pacientes (51,4%) apresentava dislipidemia e apenas 25,7% utilizavam algum hipolipemiante. A média do CT foi de $195,4 \pm 50,5$ mg/dL, do LDL $119,8 \pm 39,7$ mg/dL do HDL $46,4 \pm 12,4$ mg/dL e do TG de $151,7 \pm 73$ mg/dL, e 40% apresentavam c-LDL > 100 mg/dL, (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Aracaju-SE, 2009.

Fatores de Risco Tradicionais	Pacientes com LES (n=70)
HAS †	38 (54,3)
PAS mmHg *	126,7 ± 17
PAD mmHg *	79,3 ± 11,8
Uso de antihipertensivo †	38 (54,3)
DM †	8 (11,4)
Glicemia mg/dL *	82,1 ± 15,5
Tabagismo †	9 (13)
Sedentário †	32 (45,7)
Sobrepeso/Obesidade †	37 (52,7)
IMC kg/m ² *	26,2 ± 4,8
Circunferência abdominal cm *	90,8 ± 12,6
Menopausa precoce †	15 (22)
Dislipidemia †	36 (51,4)
CT mg/dL *	195,3 ± 50,4
LDL mg/dL *	119,8 ± 39,7
LDL > 100 mg/dL *	28 (40)
HDL mg/dL *	46,4 ± 12,3
TG mg/dL *	151,7 ± 73
Uso de hipolipemiante †	18 (25,7)
DAC familiar †	46 (65,7)

HAS = Hipertensão arterial sistêmica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; DM = Diabetes mellitus; IMC = índice de massa corpórea; CT = colesterol total; LDL = lipoproteínas de baixo peso molecular; HDL = lipoproteínas de alto peso molecular; TG = triglicérides; DAC = doença coronariana

* variáveis contínuas=média ± DP. † variáveis categóricas = n (%).

A idade média na ocasião do diagnóstico do LES foi de 32 ± 12,3 anos e variação de 11 a 65 anos; cerca de 37% apresentavam idade tardia de diagnóstico (≥ 35 anos). No momento da avaliação, 12 pacientes (17,2%) mostraram idade superior a 50 anos. A média de tempo da doença foi de 7,5 ± 7 anos, variando de 1 a 40 anos; e apenas 24,3% dos pacientes apresentavam longo tempo de doença (> 10 anos). A grande maioria estava em uso de corticoide (97%), sendo 23 pacientes com doses de prednisona até 10 mg, 24 com doses de 11 a 20 mg e 21 pacientes com doses > 20 mg. Na avaliação, 55,7% já tinham realizado pulsoterapia com metilprednisolona, mas nenhum no momento atual fazia uso dela. A estimativa de dose cumulativa do corticoide teve uma média de 34,7 ± 35 g, variando de 31,8 a 161,4g, (Tabela 3).

O uso de antimalárico foi observado em 52 pacientes (74,3%) e de imunossupressor em 48 pacientes (68,6%), e a grande maioria utilizava a azatioprina (48,6%), seis pacientes encontravam-se realizando pulsoterapia com ciclofosfamida e oito utilizavam o micofenolato de mofetil. Vinte e cinco pacientes (35,7%) encontravam-se em atividade de doença, segundo o índice de SLEDAI, e 50 pacientes (71,4%) apresentavam um elevado índice de cronicidade da doença, segundo o SLICC. Dentre os marcadores laboratoriais, o PCR apresentou média de $3,46 \pm 4,12$ mg/dL, variando de 0,1 a 17, a VHS média de $28,9 \pm 20,6$, e os fatores de complemento C3 e C4, médias de $118,2$ mg/dL $\pm 28,3$ e 25 mg/dL $\pm 12,8$, respectivamente, (Tabela 3).

Tabela 3. Caracterização clínico laboratorial dos fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 70 pacientes. Aracaju-SE, 2009.

Fatores próprios do LES	Pacientes com LES (n=70)
Idade de diagnóstico (anos) *	$32 \pm 12,3$
Idade tardia diagnóstico > 35 anos †	26 (37)
Idade > 50 anos †	12 (17,2)
Tempo de doença (anos) *	$7,5 \pm 6,9$
Corticoterapia †	68 (97)
Prednisona até 10mg	21 (30)
Prednisona ≥ 10 mg	47 (70)
Pulsoterapia metilprednisolona g †	39 (55,7)
Dose cumulativa de corticoide g *	$34,7 \pm 35$
Uso de Antimalárico †	52 (74,3)
Uso de imunossupressor †	48 (68,6)
Azatioprina	34 (48,6)
Ciclofosfamida	6 (8,6)
Micofenolato de Mofetil	8 (11,4)
Doença renal †	44 (63)
SLEDAI *	$5,5 \pm 6,6$
Atividade de doença †	25 (35,7)
SLICC *	$4,4 \pm 2,7$
Dano crônico †	50 (71)
PCR mg/dL *	$3,4 \pm 4,1$
VHS mm *	$28,9 \pm 20,6$
C3 mg/dL *	$118,2 \pm 28,3$
C4 mg/dL *	$25 \pm 12,8$

* variáveis contínuas=média $\pm$ DP. † variáveis categóricas=n (%).

SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SLICC- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; PCR = proteína c reativa ultrasensível; VHS = velocidade de hemossedimentação; C3, C4 = componentes do complemento.

5.2 Frequência de aterosclerose e hipertrofia ventricular esquerda

A AT foi encontrada em 34,3% dos casos, com IC (23,3 a 46,6). Já a HVE, esteve presente em 45,7% dos pacientes com IC (33,7 a 58,1). Cerca de 23% apresentavam os dois eventos associados e 11,3% AT e 22,8% HVE isoladamente. Trinta pacientes (42,9%) não apresentaram nenhum evento (Figuras 4, 5). Na investigação da AT, observou-se a presença de placas em 22 pacientes, sendo 15 de formas isoladas e 7 em associação com elevação da EIMC. A presença de espessamento isolado da EIMC foi detectada em apenas dois pacientes (Figura 6). O IMVE teve uma média de $91,1 \pm 20,9$ g/m² (variando de 49 a 140 g/m²), já a MVE variou de 76 a 258 g, com média de $149,9 \pm 37,4$ g (Tabela 4). O local principal de origem das placas foi nas paredes anterior e posterior do bulbo carotídeo esquerdo (20), seguidas da carótida externa direita (1) e carótida interna (1). A grande maioria das placas não era calcificada (17), nenhuma apresentou repercussão hemodinâmica. A grande maioria (10) apresentava até 10% estenose, quatro, 15 a 20% de estenose, seis com 25 a 40% e apenas duas com 50% de estenose carotídea.

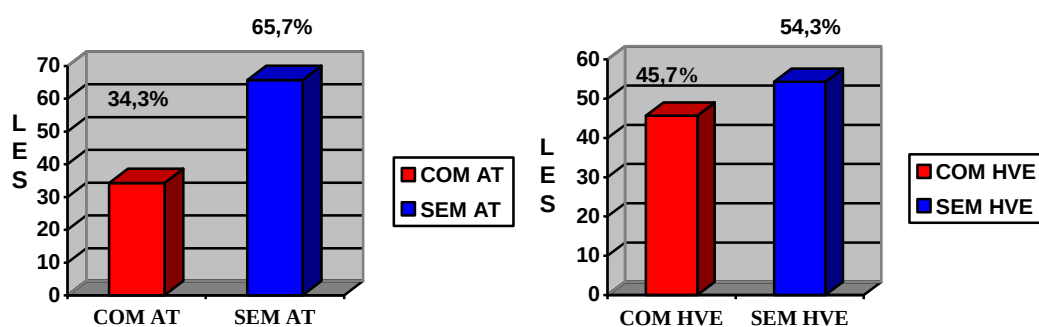


Figura 4. Frequência de aterosclerose (AT) carotídea e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Aracaju-SE, 2009.

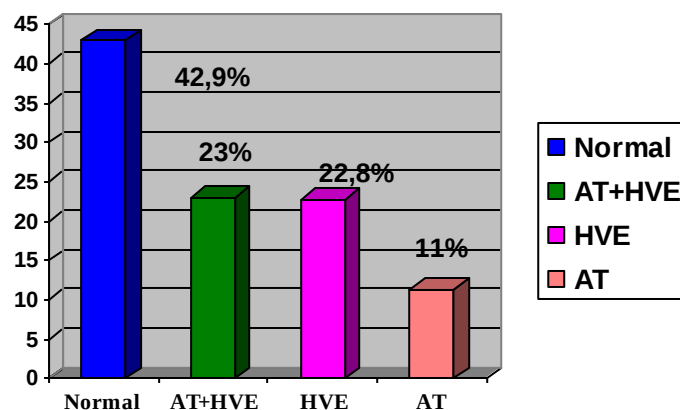


Figura 5. Frequência de manifestações cardiovasculares nos 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009. AT (aterosclerose), HVE (hipertrofia ventricular esquerda).

Tabela 4. Características do *Doppler* de carótidas e ecocardiograma de 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em Aracaju-SE, 2009.

Variável	Pacientes com LES (n=70)
Doppler de carótidas	
EIMC direita mm *	0,58 ± 0,19
EIMC esquerda mm *	0,59 ± 0,2
Placas †	22 (31,4)
Ecocardiograma	
IMVE g/m ² *	91,1 ± 20,8
MVE g *	149,9 ± 37,4
FE *	0,7 ± 0,54

EIMC = Espessura da camada íntima e média das artérias carótidas; IMVE = índice de massa de ventrículo esquerdo; MVE = massa de ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção.

* variáveis contínuas=média ± DP. † variáveis categóricas=n (%).

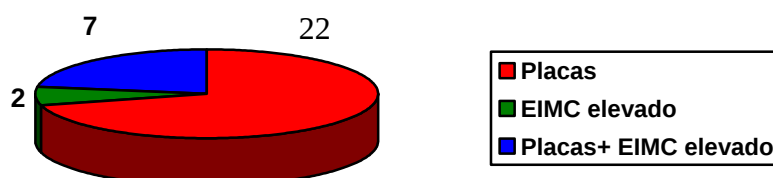


Figura 6. Número de pacientes com os marcadores determinantes da aterosclerose carotídea. (EIMC = Espessura da camada íntima e média das artérias carótidas).

5.3 Associação de aterosclerose e de hipertrofia ventricular esquerda no lúpus eritematoso sistêmico

5.3.1 ATEROSCLEROSE

Em relação aos dados demográficos, não houve diferença estatística entre o sexo e nível socioeconômico, sendo a grande maioria do sexo feminino e nível inferior. Mas, em relação à idade e cor, ocorreu um predomínio de indivíduos mais velhos em pacientes com AT ($48,6 \pm 11,6$ x $34,5 \pm 11,1$, $p < 0,001$), e dos pacientes de cor não branca no grupo sem AT ($p = 0,001$), (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre aterosclerose (AT) carotídea e fatores demográficos em 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p **
	COM AT (n=24)	SEM AT (n=46)	
Idade, anos *	$48,6 \pm 11,6$	$34,5 \pm 11,1$	$<0,001$
Sexo feminino †	23 (95,8)	42 (91,3)	0,650
Cor não branca †	12 (50)	32 (70)	0,001
Nível socioeconômico baixo †	20 (83,3)	44 (95,7)	0,150

Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado *

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções † pelo Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p < 0,05$.

Dentre os fatores de risco tradicionais, ressalta-se que a média de PAS foi maior naqueles pacientes com AT ($133,8 \pm 15,6$ mmHg x $123,6 \pm 6,7$ mmHg, $p = 0,01$) e AT foi associada à presença de dislipidemia ($p = 0,02$). A avaliação da DM, embora tenha apresentado uma diferença de percentual, não foi significativa. Observou-se também um predomínio da menopausa precoce em pacientes com HVE, porém, sem significância estatística. Dos

marcadores laboratoriais, ressalta-se a observação de que a média de c-LDL ($142,4 \pm 44,5$ mg/dL x $108,1 \pm 31,6$ mg/dL, $p=0,02$) e TG ($178,9 \pm 83,1$ mg/dL x $137,6 \pm 63,6$ mg/dL, $p=0,02$) foi maior nos pacientes com AT (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre aterosclerose (AT) carotídea e os fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p **
	COM AT (n=24)	SEM AT (n=46)	
HAS †	14 (58,3)	24 (52,2)	0,62
PAS mm/Hg *	$133,8 \pm 15,6$	$123,6 \pm 6,7$	0,01
PAD mm/Hg *	$81,3 \pm 11,5$	$78,3 \pm 12$	0,32
DM †	5 (20,8)	3 (6,5)	0,11
Glicemia (mg/dL) *	$84,5 \pm 21,6$	$80,8 \pm 11,1$	0,44
Tabagismo †	3 (12,5)	6 (13)	1,00
Sedentarismo †	12 (50)	19 (43,5)	0,60
IMC ≥ 25 (kg/m ²) *	13 (54,2)	22 (47,8)	0,61
Menopausa Precoce †	8 (33,3)	7 (15,2)	0,08
Dislipidemia †	17 (70,8)	19 (41,3)	0,02
Colesterol (mg/dL) *	$221,9 \pm 59,8$	$181,5 \pm 38,7$	0,05
c-LDL (mg/dL) *	$142,4 \pm 44,5$	$108,1 \pm 31,6$	0,02
c-HDL (mg/dL) *	$48 \pm 13,6$	$45,6 \pm 11,7$	0,43
TG (mg/dL) *	$178,9 \pm 83,1$	$137,6 \pm 63,6$	0,02
DAC †	17 (70,8)	29 (63)	0,51

HAS = Hipertensão arterial sistêmica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; DM = Diabetes mellitus; IMC = índice de massa corpórea; CT = colesterol total; LDL = lipoproteínas de baixo peso molecular; HDL = lipoproteínas de alto peso molecular; TG = triglicérides; DAC = doença coronariana; menopausa precoce < 45 anos.

Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado *

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções † pelo teste exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.** O nível de significância foi $p<0,05$.

Em relação aos fatores próprios do LES, a análise univariada identificou associação da AT com idade superior a 50 anos ($p<0,009$) e idade tardia de diagnóstico ($p=0,04$). Não foram observadas diferenças em relação à corticoterapia ou imunossupressor, todavia notou-se uma relação inversa ao uso de antimalárico e presença de AT.

Embora o índice de SLEDAI denote a atividade da doença, foi observado um predomínio em pacientes portadores de AT, mas sem atingir significância estatística. Em relação à doença renal observou-se um

predomínio significativo em pacientes com AT ($p=0,03$). Não houve associação da PCR > 1 mg/dL com a AT, apesar de uma discreta prevalência nesses pacientes. Os marcadores laboratoriais VHS, C3 e C4 apresentaram-se de forma homogênea nos grupos (Tabela 7).

Tabela 7. Associação entre aterosclerose (AT) carotídea e os fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico em 70 pacientes, Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p**
	COM AT (n=24)	SEM AT (n=46)	
Idade tardia de diagnóstico †	13 (54,2)	14 (30,4)	0,041
Idade (> 50 anos) †	8 (33,3)	4 (8,7)	0,009
Tempo longo de doença †	11 (47)	29 (47,8)	0,41
Corticoterapia †	23 (95,8)	45 (97,8)	1,000
Pulsoterapia †	13 (54,2)	22 (47,8)	0,610
Dose cumulativa corticoide †	13 (54,2)	22 (47,8)	0,801
Antimalárico †	14 (58,3)	38 (82,6)	0,030
Imunossupressor †	17 (70,8)	31 (67,4)	0,763
SLEDAI (atividade da doença) †	12 (50)	13 (28,3)	0,070
SLICC (dano crônico) †	17 (70,9)	33 (71,7)	0,902
Doença renal †§	20 (83)	24 (54,5)	0,032
PCR > 1 mg/dL †	14 (58,3)	21 (45,7)	0,311
PCR mg/dL *	3,07 $\pm$ 3,6	2,89 $\pm$ 2,9	0,500
VHS mm/h *	31,6 $\pm$ 20,7	27,5 $\pm$ 20,7	0,440
C3 mg/dL *	115,9 $\pm$ 20,6	119,4 $\pm$ 31,8	0,621
C4 mg/dL *	24,5 $\pm$ 12,3	25,3 $\pm$ 13,2	0,821

Idade tardia de diagnóstico > 35 anos; tempo longo de doença > 10 anos; pulsoterapia com metilprednisolona; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SLICC-*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; PCR = proteína c reativa ultrasensível; VHS = velocidade de hemossedimentação; C3, C4 = componentes do complemento.

§ Definida como: proteinúria superior a 0,5g/24hs ou $> 3+$ em exame de urina de rotina, cilindros celulares, biópsia renal compatível com nefrite lúpica ou doença renal terminal.

Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado *, quando foi avaliado média $\pm$ DP.

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e análise entre proporções pelo † teste exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p<0,05$.

Quando foi feita uma comparação entre os grupos com e sem AT e a HVE, evidenciou-se maior frequência de HVE no grupo com AT, dados estatisticamente significantes (66,7 x 34,8%) (Figura 7).

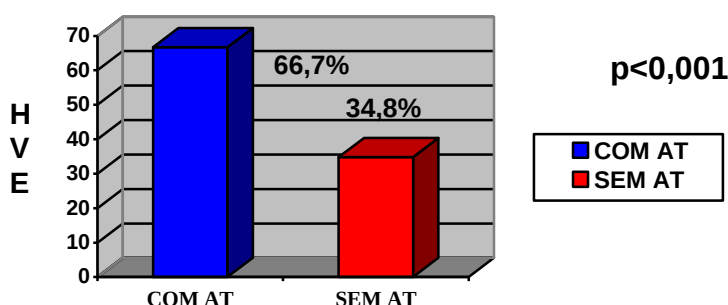


Figura 7. Frequência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) nos pacientes com e sem aterosclerose (AT) carotídea.

Dos fatores ecocardiográficos, tanto o IMVE ($94,8 \pm 8,7 \text{ g/m}^2 \times 79,7 \pm 10,6 \text{ g/m}^2$, $p=0,001$) como a MVE ($164,6 \pm 20,1 \text{ g} \times 137,4 \pm 15,3 \text{ g}$, $p=0,001$) foram significativamente maior nos pacientes com AT (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação entre dados ecocardiográficos e aterosclerose (AT) carotídea em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p **
	COM AT (n=24)	SEM AT (n=46)	
IMVE (g/m ²) *	94,8 ± 8,7	79,7 ± 10,6	0,001
MVE (g) *	164,6 ± 20,1	137,4 ± 15,3	0,001
FE *	0,67 ± 0,2	0,71 ± 0,3	0,200

IMVE = índice de massa de ventrículo esquerdo; MVE = massa de ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção.

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student.

** O nível de significância foi $p < 0,05$.

A regressão logística multivariada incluiu as variáveis: idade, PAS, DM, menopausa precoce, dislipidemia, idade tardia de diagnóstico, tempo longo de doença, idade superior a 50 anos, antimalárico, SLEDAI, doença renal e HVE. Neste modelo, as variáveis que se associaram de forma independente com a AT foram: idade > 50 anos, *odds ratio* (OR): 5,2; intervalo de confiança a 95% (IC-95%), 1,4-27,3; e PAS (OR:1,0; IC-95%,1,0-1,07). O uso de antimalárico correlacionou-se de forma independente à ausência de placas (OR:4,7; IC-95%,1,4-15,6) (Tabela 9).

Tabela 9. Fatores preditores da aterosclerose carotídea em análise de regressão logística multivariada em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	COEFICIENTE β	OR (IC-95%)	p**
Idade > 50 anos	1,65	6,3 (1,4-27,3)	0,01
Não uso de antimalárico	1,54	4,7 (1,4-15,6)	0,02
PAS	0,03	1,0 (1,0-1,07)	0,04

PAS = pressão arterial sistólica; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Ajustado para DM, menopausa precoce, dislipidemia, idade tardia de diagnóstico, tempo longo de doença, SLEDAI, doença renal e HVE.

** O nível de significância foi $p < 0,05$.

5.3.2 Hipertrofia ventricular esquerda

Na análise comparativa dos dados demográficos entre os pacientes com e sem HVE, observou-se diferença significativa entre a idade dos pacientes, sendo que, os pacientes com HVE apresentaram idade mais avançada ($44,8 \pm 12,7$ x $34,7 \pm 11,6$, $p = 0,001$). Em relação à cor da pele não branca, houve um predomínio importante nos pacientes com HVE ($p = 0,001$). Quanto ao sexo e ao nível socioeconômico dos pacientes, houve uma distribuição homogênea no grupo, e a grande maioria era do sexo feminino e de nível socioeconômico inferior (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e fatores demográficos em 70 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-Sergipe, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p**
	COM HVE (n=32)	SEM HVE (n=38)	
Idade, anos *	44,8 $\pm$ 12,7	34,7 $\pm$ 11,6	0,001
Sexo feminino †	30 (93,9)	35 (92)	1,000
Cor Não Branca †	28 (87,5)	18 (47,4)	0,001
Nível socioeconômico baixo †	28 (87,5)	35 (92,1)	0,151

Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado *

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções † pelo Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p < 0,05$.

Dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana, a HVE esteve associada somente com a HAS ($p < 0,001$), estando os níveis pressóricos mais elevados nesses pacientes (PAS: $136,6 \text{ mmHg} \pm 16,8 \times 118,4 \pm 12,2$, $p < 0,001$) / PAD: $84,7 \text{ mmHg} \pm 13,2 \times 74,7 \pm 8,3$, $p = 0,001$). Houve maior prevalência de IMC elevado, DM e tabagismo nos pacientes com LES e HVE, assim como no sedentarismo e na menopausa precoce, porém sem significância estatística (Tabela 10). Quanto ao perfil lipídico, não foram observadas diferenças estatísticas (Tabela 11).

Tabela 11. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e os fatores de risco tradicionais para doença coronariana em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p**
	COM HVE (n=32)	SEM HVE (n=38)	
HAS †	26 (81,3)	12 (31,6)	<0,001
PAS mm/Hg *	$136,6 \pm 16,8$	$118,4 \pm 12,2$	<0,001
PAD mm/Hg *	$84,7 \pm 13,2$	$74,7 \pm 8,3$	0,001
DM †	6 (18,8)	2 (5,3)	0,100
Glicemia (mg/dL) *	$83,9 \pm 20,5$	$80,6 \pm 9,4$	0,401
Tabagismo †	5 (15,6)	4 (10,5)	0,460
Sedentarismo †	18 (56,3)	14 (36,8)	0,100
IMC ≥ 25 (kg/m²) †	19 (59,4)	16 (42,1)	0,152
Menopausa precoce †	10 (31,3)	5 (13,2)	0,070
Dislipidemia †	20 (62,5)	16 (42,1)	0,090
Colesterol (mg/dL) *	$201,9 \pm 59,8$	$189,8 \pm 41$	0,341
c-LDL (mg/dL) *	$125,1 \pm 44,6$	$115,4 \pm 35,1$	0,311
c-HDL (mg/dL) *	$45,8 \pm 12,6$	$46,9 \pm 12,2$	0,710
TGL (mg/dL) *	$167,8 \pm 72,8$	$138,3 \pm 71,4$	0,090
DAC †	19 (59,9)	27 (71,1)	0,361

HAS = Hipertensão arterial sistêmica; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; DM = Diabetes mellitus; IMC = índice de massa corpórea; CT = colesterol total; LDL = lipoproteínas de baixo peso molecular; HDL = lipoproteínas de alto peso molecular; TG = triglicérides; DAC = doença coronariana; menopausa precoce = < 45 anos. Os valores estão representados como proporções exceto quando indicado *

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções † pelo teste exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p < 0,05$.

Na análise dos fatores próprios do LES, foi observada correlação de HVE em pacientes com idade > 50 anos ($p = 0,04$) e com maior tempo de doença ($p = 0,04$). Não houve associação desse evento com o tipo de tratamento

utilizado, tanto com o corticoide como com uso de imunossupressor. Uma maior presença de uso de antimaláricos foi identificada em pacientes sem HVE, porém, sem significância estatística (Tabela 12).

Em relação à atividade de doença, observou-se um predomínio de índice mais elevado do SLEDAI nos pacientes com HVE, porém, sem diferenças estatísticas. Quanto ao dano crônico de doença também não foram observadas diferenças, assim como na doença renal. Os níveis de PCR ($5,08 \pm 4,6$ x $2,01 \pm 3,8$, $p=0,001$) e VHS ($36,9 \pm 25,6$ x $22,2 \pm 12,2$, $p=0,003$) apresentaram-se significativamente mais elevados em pacientes com HVE. Apesar de não demonstrar significância estatística, houve um predomínio dos níveis baixos de C3 e C4 no grupo com HVE (Tabela 12).

Tabela 12. Associação entre hipertrofia ventricular esquerda e os fatores próprios do lúpus eritematoso sistêmico em 70 pacientes. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p**
	COM HVE (n=32)	SEM HVE (n=38)	
Idade tardia de diagnóstico †	15 (46,9)	12 (31,6)	0,191
Idade > 50 anos †	10 (31,3)	2 (5,3)	0,041
Tempo longo doença †	11 (34,5)	7 (17)	0,040
Corticoterapia †	31 (96,9)	37 (97,4)	0,900
Pulsoterapia †	20 (62,5)	19 (50)	0,292
Dose cumulativa corticoide †	18 (56,3)	17 (44,7)	0,342
Antimalárico †	19 (59,4)	33 (86,8)	0,120
Imunossupressor †	25 (78,5)	23 (60,5)	0,110
SLEDAI (atividade de doença) †	14 (43,8)	11 (28,9)	0,200
SLICC (dano crônico) †	24 (75)	26 (68,4)	0,541
Doença renal †§	23 (53)	21 (47)	0,451
PCR > 1mg/dL †	24 (75)	11 (28,9)	0,001
PCR mg/dL *	$5,08 \pm 4,6$	$2,01 \pm 3,8$	0,021
VHS mm/h *	$36,9 \pm 25,6$	$22,2 \pm 12,2$	0,003
C3 mg/dL *	$116,6 \pm 31,5$	$123,7 \pm 24,5$	0,070
C4 mg/dL *	$21,9 \pm 15,5$	$27,8 \pm 11,7$	0,070

Idade tardia de diagnóstico > 35 anos; tempo longo de doença > 10 anos; pulsoterapia com metilprednisolona; SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SLICC-*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; PCR = proteína c reativa ultrasensível; VHS = velocidade de hemossedimentação; C3, C4 = componentes do complemento.

§ Definida como: proteinúria superior a 0,5g/24hs ou > 3+ em exame de urina de rotina, cilindros celulares, biópsia renal compatível com nefrite lúpica ou doença renal terminal.

Os valores estão representados como proporções, exceto, quando indicado *, quando foram avaliadas média $\pm$ DP.

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções pelo † teste exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p<0,05$.

Na comparação entre a presença de AT e HVE, observou-se maior frequência de AT nos pacientes do grupo com HVE (50 x 21,1%) $p<0,01$ (Gráfico 7).

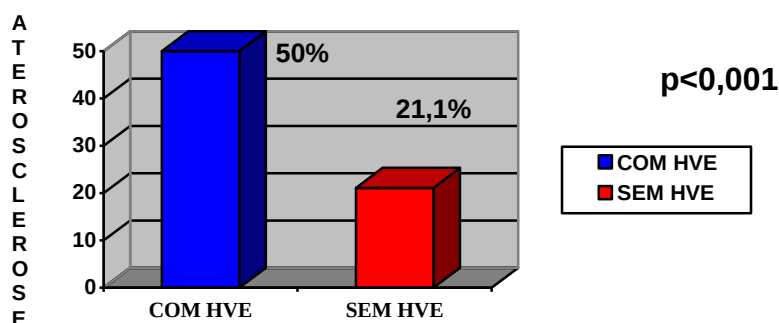


Figura 8. Frequência de aterosclerose carotídea entre os pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Em relação à medida da EIMC, houve uma distribuição homogênea na média dos grupos, sem diferença estatística; todavia a presença de placas ateroscleróticas foi significativamente mais frequente no grupo com HVE ($p=0,01$) (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação entre dados do *Doppler* de carótidas e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	GRUPO		p**
	COM HVE (n=32)	SEM HVE (n=38)	
EIMC direita (mm) *	0,65 ± 0,32	0,51 ± 0,21	0,15
EIMC esquerda (mm) *	0,67 ± 0,22	0,53 ± 0,30	0,14
Placas †	15 (68,2)	7 (31,8)	0,01

EIMC = Espessura da camada íntima e média das artérias carótidas

Associação entre aterosclerose carotídea e variáveis contínuas * foi realizada pelo teste t-Student e a análise entre proporções pelo † teste exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.

** O nível de significância foi $p<0,05$.

As variáveis incluídas no modelo de regressão logística multivariada foram: idade, HAS, DM, sedentarismo, IMC > 25 kg/m², menopausa precoce, dislipidemia, idade tardia de diagnóstico, idade > 50 anos, tempo longo de doença, antimalárico, imunossupressor, atividade de doença, PCR >1 mg/dL, VHS e AT. Neste modelo, os fatores que permaneceram como independentes para a HVE foram a HAS (OR:11,4;IC-95%:2,6 – 49,4), PCR >1 mg/dL (OR:8,2;IC-95%:1,9 – 33,8), AT (OR:6,0;IC-95%:1,9- 33,8) e IMC > 25 kg/m² (OR: 4,6;IC-95%:1,09 – 19,6) (Tabela 14).

Tabela 14: Fatores preditores da hipertrofia ventricular esquerda em análise de regressão logística multivariada em 70 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. Aracaju-SE, 2009.

VARIÁVEL	COEFICIENTE β	OR (IC-95%)	p**
HAS	2,43	11,4 (2,6-49,4)	0,001
PCR > 1 mg/dL	1,59	8,2 (1,9-33,8)	0,004
Aterosclerose	2,10	6,04 (1,39-26,3)	0,020
IMC > 25 kg/m²	1,80	4,61 (1,09-19,6)	0,040

HAS = Hipertensão arterial sistêmica; IMC = índice de massa corpórea; PCR = proteína c reativa ultrasensível.

Ajustado para idade, DM, sedentarismo, menopausa precoce, dislipidemia, idade tardia de diagnóstico, idade > 50 anos, tempo longo de doença, antimalárico, imunossupressor, atividade de doença e VHS.

** O nível de significância foi p<0,05

6 DISCUSSÃO

Os pacientes portadores de LES apresentam maior risco de desenvolverem doença aterosclerótica carotídea comparados a controles da mesma faixa etária (MANZI et al., 1997; SOUZA et al., 2005). Acredita-se que, além da elevada frequência dos fatores de risco tradicionais para DAC nessa população, outros mecanismos estejam envolvidos no aparecimento da doença vascular aterosclerótica; dentre eles ressalta-se o processo inflamatório, fator determinante no LES (PETRI et al., 1992, BESSANT et al., 2004).

A prevalência de AT subclínica no LES é bastante variável nos estudos clínicos, entre 9 a 50% (MANZI et al., 1999, SOUZA et al., 2005, YEHUDA et al., 2005). Essa grande variação deve-se às diferentes características clínicas da população observada, como; a idade média dos pacientes e a definição diversificada da placa aterosclerótica. Svenungsson et al. (2001) identificaram incidência elevada de placas (17/26), porém apresentaram média de idade elevada em sua população e consideraram como placa aterosclerótica uma EIMC $> 1,00$ mm, o que pode justificar tal incidência. Em sua coorte, Dória et al. (2003) consideraram um valor elevado de EIMC $> 1,3$ mm e apresentaram média de idade menor, assim encontraram uma proporção menor de placas. Entretanto, a média de frequência das placas carotídeas na maioria dos estudos foi de 32 a 41 % dos casos.

A frequência de AT carotídea encontrada neste estudo foi de 34,3%, dados condizentes com os achados na literatura, sendo 31,4% determinadas pela presença de placas ateroscleróticas. Neste estudo, o principal marcador de AT foi presença de placas e não a elevação da EIMC. Este fato pode estar relacionado à média de idade da população com AT (48,6 anos), já que o aumento difuso da EIMC é frequente em indivíduos idosos, sendo a idade um dos fatores determinantes da medida da EIMC (HOMMA et al., 2001).

A presença de AT esteve associada fortemente à idade e a fatores de risco tradicionais, como a dislipidemia, nível de c-LDL > 100 mg/dl, TG e HAS; ressaltando a importância da elevada frequência dos fatores de risco tradicionais para DAC no LES, em especial, as alterações do perfil lipídico.

A dislipidemia foi observada em 51,4% nesta população, sendo bem mais frequente no grupo com AT (70,8 x 41,3%). No LES, observa-se aumento dos níveis de TG, da fração c-LDL e diminuição do c-HDL, mesmo na ausência de atividade de doença (BORBA; BONFA,1997). A frequência de dislipidemia no LES varia de 34 a 52%, e as principais alterações são baixo nível do c-HDL e elevação do TG, geralmente, decorrentes da terapia com corticoide e atividade de doença (PETRI et al., 1992, BRUCE et al., 2000). Segundo Wajed et al. (2004), os pacientes com LES se comportam como pacientes com DM tipo II e apresentam elevado índice de risco para DCV; portanto, deveriam manter as seguintes recomendações: apresentarem níveis de c-LDL até 100 mg/dL, realizar controle anual dos níveis de colesterol; de 101 a 130 mg/dL, realizar mudança de estilo de vida, uso de antimalárico, redução da dose de corticoides, controle semestral dos níveis de colesterol e potencial chance de uso de estatinas e, finalmente, níveis > 130 mg/dL utilização de estatinas. Assim, seguindo essas recomendações, 40% de nossos pacientes deveriam estar em uso de estatinas, porém identificamos que, apenas 25,7% estavam em uso desse medicamento no momento da avaliação. Outras avaliações também demonstraram o tratamento inadequado da dislipidemia nos pacientes com LES (COSTENBADER et al., 2004, UROWITZ et al, 2006., TELLES et al., 2007). As prováveis causas para esse fato são a dificuldade financeira para adquirir esses medicamentos, a prioridade dos médicos pelos aspectos inflamatórios e infecciosos na doença e a grande variedade de medicamentos utilizados por esses pacientes, gerando escolha de certos medicamentos em detrimento de outros.

A HAS é um fator de risco comum em pacientes com LES, sendo reconhecida tanto para evento cardiovascular aterosclerótico (RAHMAN et al., 1999, TELLES et al., 2007), como na AT subclínica (PETRI et al, 1992, WAJED et al., 2004). Embora não tenha sido observada associação da HAS

com a AT, observamos um significativo aumento de nível de pressão sistólica nos pacientes com AT, semelhante a Roman et al. (2006). A média de PAS do grupo com AT foi de $(133,8 \pm 15,6 \text{ mmHg} \times 123,6 \pm 6,7 \text{ mmHg})$ $p < 0,01$, sendo considerada fator independente para o aparecimento de AT no LES. A recomendação, segundo Wajed et al. (2004), é manter os níveis pressóricos em PAS < 130 mm/Hg e PAD < 80 mmHg, sendo indicada mudança de estilo de vida e uso de anti-hipertensivos com níveis pressóricos acima de 140 mmHg (PAS) e de 90 mmHg (PAD). Neste estudo todos os pacientes hipertensos estavam em uso de anti-hipertensivos.

Assim como em outros estudos não identificamos relação entre os outros fatores de risco tradicionais e AT (ROMAN et al, 2006, TELLES et al, 2007), colaborando com a hipótese de que mesmo controlando esses fatores a presença de mecanismos inflamatórios da doença estariam relacionados com o surgimento da AT.

Achados de cronicidade de doença, como: idade avançada, idade tardia de diagnóstico e tempo longo de doença apresentaram associação significativa com AT neste trabalho. Inclusive, em análise multivariada, a presença de idade superior a 50 anos permaneceu como fator independente para a AT. Roman et al. (2003), também, observaram em análises multivariadas que a idade avançada (> 50 anos), idade tardia de diagnóstico, presença de lúpus e dislipidemia foram fatores preditores independentes de placas ateroscleróticas. Isto colabora com a hipótese que a inflamação crônica seria mais importante que a gravidade para o processo aterogênico no LES.

A associação do uso de corticoide e presença de AT é controversa. Acredita-se que os corticoides tenham uma relação dose-dependente com a AT, apresentando papel aterogênico direto ao desregular as lipoproteínas, e aumentarem os fatores de risco tradicionais, além de sugerirem uma maior gravidade da doença, contribuindo com o processo aterosclerótico. Na pesquisa de Manzi et al. (1999), foi evidenciada associação entre dose acumulada, tempo de uso de prednisona e pressão arterial sistólica como fator de risco independente para AT. Semelhante, Dória et al. (2003), realizaram estudo com análise multivariada, e

encontraram forte associação entre AT e dose acumulada de corticoide. Por outro lado, o papel anti-inflamatório e modulador da doença observado com o uso do corticoide pode gerar uma diminuição no processo aterogênico. Roman et al. (2006), demonstraram que pacientes com placas de carótida utilizavam menos corticoide. Outros estudos, coincidentes com os resultados deste trabalho, não encontraram associação do uso cumulativo de corticoide e AT subclínica (ROMAN et al., 2003, JIMENEZ et al., 2005, SOUZA et al., 2005). Alguns autores preconizam encontrar uma dose cumulativa de corticoide que consiga balancear os efeitos colaterais e adversos em nossos pacientes (PETRI et al., 1992).

Associação negativa entre o uso de imunossupressores no decorrer da doença e presença de placa aterosclerótica é descrita por Roman et al. (2003). Foi demonstrado que maior uso de imunossupressores, especialmente, a ciclofosfamida, implica melhor controle da doença, levando a um menor processo aterogênico e talvez protetor para a presença de placas. O uso da azatioprina continua sendo a escolha para o tratamento de nefrite lúpica, envolvimento neuro-psiquiátrico e aspectos inflamatórios não responsivos ao uso de corticoide e antimalárico, embora alguns trabalhos demonstrem que seu uso não interfira no processo aterogênico do LES (DORIA et al., 2003, TOLOZA et al., 2004, AHMAD et al., 2007). Em nossa casuística, não observamos associação negativa de placas e uso de imunossupressor, talvez porque a grande maioria estivesse em uso da azatioprina.

Na presente pesquisa, o uso de antimalárico permaneceu como forte preditor independente para a ausência de AT, colaborando com a hipótese do efeito hipolipemiante e antitrombótico dessa medicação no LES. Estudo recente apresentado no Congresso do ACR comparou o perfil lipídico de pacientes com LES usando hidroxicloroquina e demonstrou menor incidência de dislipidemia e aumento de TGL nesses pacientes; porém não mostrou diferenças quanto aos níveis de c-HDL e c-LDL (AGGARWAL et al., 2009). Notadamente, em pacientes portadores de LES em uso de esteroides, essas medicações podem reduzir de 10 a 12% o nível de CT e 12% o nível de c-LDL.

Observa-se também um papel antitrombótico, e auxiliando no controle de outros fatores de risco, como na hiperglicemia. Portanto, sendo medicamentos com relativa segurança, deveriam ser utilizados com maior frequência no LES. Ressaltamos que, nesta pesquisa, cerca de 75% dos pacientes vinham em uso dessa medicação.

Neste trabalho, a presença de doença renal demonstrou associação com a doença aterosclerótica, semelhante a alguns trabalhos que observaram a relação da proteinúria e o dano da função renal com AT carotídea (THEODORIDOU et al., 2003, BRUCE; PRIZE, 2005). Portanto, a doença renal na população portadora de LES é considerada um importante fator para DCV, devendo ser detectada e controlada o mais precocemente possível.

A associação da AT com achados inflamatórios encontra-se evidente na literatura (DANESH et al., 2004, REILLY et al., 2007). Ainda não ficou estabelecido um marcador inflamatório consistente de associação de AT carotídea no LES.

A proteína C reativa é considerada um marcador inflamatório e forte preditor independente de risco para evento e morte cardiovascular (WANG et al., 2006). Várias evidências colocam a PCR, como constituinte do processo aterosclerótico, além de ser um biomarcador do processo endotelial. Na avaliação do *British Women's Heart and Health Study*, foi demonstrado que altos níveis de PCR são associados, tanto ao maior risco de doença coronariana como ao aumento da espessura da EIMC (LAWLOR et al., 2004). No LES, a PCR apresenta-se com variações, pois é influenciada por vários fatores, como: atividade de doença, menopausa precoce, tabagismo, infecções e tratamento instituído (BATUKA; ALVES, 2009, NIKPOUR et al., 2009). A presença de níveis elevados de PCR denota a presença de infecções e serosites. Hind et al. (1985) demonstraram que elevações modestas estão relacionadas à atividade de doença, porém sem exceder 60 mg/dL. Já Pepys et al. (1982) relataram que pacientes em atividade, com presença de febre e níveis de PCR > 60 mg/dL, sugerem fortemente infecção. Na coorte de Stockholm, fatores de risco não tradicionais foram relacionados a risco cardiovascular, dentre eles, a

elevação da PCR, TG e homocisteína e diminuição de HDL além da presença de anticorpos antifosfolípide (SVENUNGSSON et al., 2001). Neste trabalho, não encontramos diferenças estatísticas nos níveis de PCR entre os grupos com e sem AT. Semelhante a nosso estudo, Manzi et al. (1999) em análise multivariada, não identificaram associação de níveis elevados de PCR com placas de carótidas, pois consideraram esse marcador como bem variável durante o processo inflamatório no LES (MANZI et al., 1999, BRUCE et al., 2003, DORIA et al., 2003).

Outros marcadores de inflamação no lúpus, como positividade do anticorpo anti-DNA nativo, VHS, níveis de frações do complemento sérico - C3 e C4, albumina sérica, fibrinogênio, homocisteína também já foram estudados e não demonstraram uma relação consistente com a presença de AT subclínica (ROMAN et al., 2003, BATUKA; ALVES, 2009, NIKPOUR et al., 2009). Neste trabalho, não foram encontradas diferenças estatísticas entre esses marcadores inflamatórios.

Acredita-se que o índice de SLEDAI possa reunir, tanto características clínicas e laboratoriais do processo inflamatório no LES, podendo ser utilizado como preditor de AT subclínica. A relação da atividade da doença com AT carotídea foi investigada em estudo da avaliação da distensibilidade da parede arterial em mulheres não menopausadas, portadoras de LES. Observou-se que a atividade de doença estava associada à menor velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOP), demonstrando que a atividade inflamatória do LES é responsável por alterações na parede arterial compatíveis com processo aterosclerótico precoce (PROKOPOWITSCH et al., 2007). Neste estudo, observamos frequência de 50% de atividade de doença nos pacientes com placas ateroscleróticas, mas, sem significância estatística. Como a grande maioria dos pacientes com AT, cerca de 71% faziam uso de imunossupressor, talvez o processo inflamatório estivesse controlado, diminuindo a formação da AT. Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Roman et al. (2003).

Outros marcadores inflamatórios, como a homocisteína e anticorpos antifosfolípidos, determinantes no processo aterotrombótico, não foram avaliados neste trabalho por dificuldades técnicas.

Em análise univariada, este estudo demonstrou associação positiva entre HVE e AT ($p=0,01$), entretanto quando ajustado o modelo para análise multivariada, não foi identificada esta associação. A relação entre AT carotídea e HVE na população geral já foi descrita, há vários anos (ROMAN et al., 1995). O mecanismo descrito para esta ligação fisiopatológica baseou-se em alterações hemodinâmicas, que levariam ao espessamento da parede arterial, e, conseqüente diminuição da complacência, gerando um aumento da pós-carga, refletindo no aumento da pressão arterial e subsequente da massa ventricular. Talvez pelo fato dos pacientes com AT não apresentarem mais HAS que o grupo sem AT, não identificamos neste estudo a HVE, como fator independente para a AT.

A HVE é considerada um fator de risco independente de morbidade e mortalidade cardiovascular, devendo ser detectada precocemente e adotada medidas terapêuticas adequadas para sua regressão (KANDEL et al., 1969, BESTETTI et al., 1994, BOMBING et al., 2008).

Estudos ecocardiográficos vêm demonstrando alterações cardíacas em 38 a 88% dos pacientes com LES (BADUI et al., 1985, LEUNG et al., 1990, CERVERA et al., 1992, CASTIER et al. 1994), dentre eles, ressalta-se o comprometimento miocárdico na HVE, variando de 15 a 50% dos casos. Em estudo prospectivo sobre alterações cardíacas no LES, através da ecocardiografia com *Doppler* em 75 pacientes, encontraram HVE em 12% dos pacientes associada sobretudo à HAS (LEUNG et al., 1990). Em uma casuística recente, Pierretti et al. (2007) avaliaram 173 pacientes com LES, e observaram cerca de 17% de HVE. Nesta pesquisa, a frequência de HVE foi de 45,7%, estando relacionada também ao grande número de hipertensos e ao longo tempo de doença dos pacientes.

A associação da HVE com idade avançada e raça não branca são observações condizentes com a literatura, pois estudos demonstram incidência maior de HVE nos pacientes de cor não branca e idade mais avançada (AGHA et al., 1998, PIERETTI et al., 2007).

Várias condições clínicas estão associadas com a HVE, destacando-se a HAS, DM, DAC, obesidade, senilidade, insuficiência renal crônica, cardiomiopatias e doenças orovalvares. A idade, altura, PAS e o índice de

IMC são considerados determinantes independentes da massa ventricular (DE SIMONE et al., 2000). Neste estudo, dentre os fatores de risco tradicionais para DCV, destaca-se a associação da HVE com a HAS e obesidade. Há evidências da presença de HVE em pacientes hipertensos em cerca de 40% dos casos (variando de 20-90%), e no LES não é diferente. A prevalência da HVE, além de aumentar de modo progressivo com a idade, é diretamente proporcional aos níveis pressóricos (20% na forma leve até 50%, na grave). Existem evidências que indivíduos obesos mesmo sem HAS apresentam maior probabilidade de desenvolver HVE (DE SIMONE et al., 2000). Os principais fatores relacionados à associação da obesidade e HVE são o aumento do volume intravascular, hiperinsulinemia e HAS. Pierretti et al. (2007), em sua avaliação, demonstraram em análises univariadas que idade, HAS, DM, IMC e AT carotídea, eram fatores preditores para a HVE. Já em análises multivariadas, só HAS, DM, IMC e presença de LES foram fortes preditores. No presente estudo, também encontramos associação com HAS e IMC, porém não observamos relação com DM.

Dentre as características peculiares do LES a HVE, este estudo observou associação com idade superior a 50 anos e tempo longo de doença, colaborando com a hipótese de cronicidade e surgimento de HVE. Apesar de ocorrer uma frequência maior de atividade de doença no grupo com HVE (44% x 28%), e de uso de antimaláricos no grupo sem HVE (87% x 59%), não observamos diferenças.

No estudo de Pieretti em análise multivariada também não foi observada ligação entre características do LES e HVE, todavia, além dos fatores de risco tradicionais para DAC, como a HAS, aumento de IMC e DM, o fato do paciente apresentar por si só o LES já foi considerado um forte preditor independente de HVE. O mecanismo mais importante para a relação do LES com HVE foi o espessamento da parede arterial carotídea observado no LES, denotando uma alteração imune-mediada.

A PCR evidente como um mediador inflamatório apresenta, tanto efeitos pró-inflamatórios como aterotrombóticos. Dentre suas funções, ela leva à disfunção endotelial, ativa localmente a coagulação, prostaciclina,

aumenta a expressão das moléculas de adesão pelo endotélio, diminui a produção local de óxido nítrico e produz quimiotaxia para monócitos/macrófagos, além de induzir a produção de citocinas por estas células. A HVE é caracterizada por alterações estruturais e hemodinâmicas, decorrentes do aumento dos cardiomiócitos, da proliferação do tecido conjuntivo e da diminuição da circulação coronariana. O óxido nítrico apresenta um importante papel na regulação do remodelamento cardíaco, funcionando, como um mediador anti-hipertrofico. Estudos realizados em ratos hipertensos tratados com L-arginina demonstraram o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico (OZAKI et al., 2002). A PCR ao inibir a produção de óxido nítrico pode contribuir para o aparecimento da HVE. Em nosso estudo, identificamos que a presença de níveis elevados de PCR é um preditor independente para HVE.

Uma avaliação realizada em crianças hipertensas observou que em análise multivariada, o IMVE esteve relacionado com a PCR, IMC e índice de pressão sistólica e diastólica; sendo a PCR considerada o principal fator no seguimento do controle da HVE. Detectou-se que, pelo tratamento com anti-hipertensivo, houve uma redução da HVE, seguida da PCR (ASSADI et al., 2007, CHEUNG et al., 2007).

Sabe-se que a HVE apresenta maior valor preditivo para mortalidade cardiovascular que a HAS isoladamente. O fato deve-se ao aumento da demanda miocárdica e, conseqüente, redução da reserva coronariana e possível estímulo da aterogênese. A AT carotídea, além de estar relacionada com a isquemia coronariana, também é mais frequente em indivíduos com HVE, sendo duas vezes mais comum em indivíduos hipertensos com HVE.

Embora no estudo de Pieretti et al. (2007), a evidência de associação de AT subclínica e HVE em pacientes com LES não tenha sido observada em análise multivariada; ressaltamos a frequência significativa de AT carotídea em pacientes com HVE ($p=0,03$), sugerindo uma provável ligação fisiopatológica entre a HVE e a AT carotídea. Outros estudos demonstraram a AT carotídea, como fator preditor para o aparecimento de HVE no LES (ROMAN et al., 2001, YIP et al., 2009). Nesta pesquisa, semelhante a

evidências clínicas, observamos na regressão logística que a AT carotídea foi um fator independente para a presença de HVE.

Este estudo é do tipo transversal e não foi usado o grupo controle com indivíduos saudáveis; portanto, com este delineamento do estudo não pudemos identificar se o LES isoladamente é um fator de risco para DAC. Mas a presença de frequência elevada de HVE e associação da AT e HVE com fatores de risco tradicionais e próprios do LES sugerem que exista um mecanismo inflamatório de interação entre essas condições clínicas e o LES.

7 CONCLUSÕES

- A presença de AT carotídea e HVE foram comuns neste estudo, condizentes com os dados da literatura.
- Dentre os fatores de risco tradicionais, a idade e o nível de pressão arterial sistólica apresentaram associação de forma independente com a AT carotídea.
- O uso de antimalárico esteve relacionado de forma independente com ausência de AT carotídea.
- A hipertrofia ventricular esquerda associou-se de forma significativa com a hipertensão arterial sistêmica e obesidade.
- A presença de níveis de proteína c reativa maiores que 1 mg/dL foi um fator independente para a hipertrofia ventricular esquerda.
- A AT carotídea associou-se de forma independente com a hipertrofia ventricular esquerda.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, R.; MIKOLAITIS, R.; SEQUEIRA, W.; BLOCK, J. A.; JOLLY, M. Rush University Medical Center, Chicago, IL. Effects of Hydroxy-Choloroquine On Lipid Profile in Systemic Lupus Erythematosus (**ACR/ARHP Annual Scientific Meeting**), 2009.

AGHA, W.; HAIDER, M.D.; MARTIN, G; LARSON, S.C.D.; EMELIA, J; BENJAMIN, M.D; DANIEL LEVY, M.D. Increased Left Ventricular Mass and Hypertrophy Are Associated With Increased Risk for Sudden Death. **JACC**, 32 (51): 1454-91, 1998.

AHMAD, Y.; SHELMEERDINE, J.; BODILL, H.; LUNT, M.M.; PATTRICK, G.; THE, L.S.; BERNSTEIN, R.M.M.; WALKER, G.; BRUCE, I.N. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenot. **Rheumatology**, 46: 983-988, 2007.

ALVES, L.J.; HYDALGO, L.; ROLIM, L.F.; CAMPAGNONE, G.Z.; AIDAR, M.T.; NOVAES, S.; KALIL, G. Avaliação clínica e laboratorial da cardiopatia no lúpus eritematoso sistêmico. **Arq Bras Cardiol**, 68: 79-83, 1997.

APPENZELER, S.; COSTALLAT, L.T.L. Análise de sobrevida global e fatores de risco para óbito em 509 pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras de Reumatol**, 44: 198-250, 2004.

ASANUMA, Y. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, 18; 349(25): 2407-15, 2003.

ASSADI, F. et al. C-Reactive Protein and Incident Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. **Pediatr Cardiol**, 28: 280-285, 2007.

AZEVEDO, J.D; GADELHA, R.G.N; VILAR, M.J. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in USA. **Ann Rheum Dis**, 66: 1542, 2007.

BADUI, E.; GARCIA – RUBI, D.; ROBLES, E.; JIMENEZ,J.; JUAN, L.; DELEZE, M.; DIAZ, A.; MINTZ, G. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients. **Angiology**, 36: 431-441, 1985.

BALDASSARRE, D. et al. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. **Stroke**, 31: 2426-2430, 2000.

BARON, A.D. Insulin resistance and vascular function. **J Diabetes Complic**, 16: 92-102, 2002.

BASTOS, C.J.C; KEIROZ, A.C; MARTINELLI, R . Envolvimento cardíaco no LES: estudo anatomopatológico. **Rev Assoc Med Bras**, 39: 161-4, 1993.

BATUCA, J.; ALVES, J.D. C - reactive protein in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity**, 42 (4): 282-285, 2009.

BENOTTI, J.R; SATALINE, C.R.; SLOSS, L.J.; CONN, L.H. Aortic and mitral insufficiency complicating fulminant systemic lupus erythematosus. **Chest**, 86: 141-143, 1984.

BESSANT, R; HINGORANI, A; PATEL, L; MACGREGOR, A; ISEMBERG, D.A; 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.

BESSANT, R; DUNCAN, R; AMBLER, G. et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. **Arthritis Rheum**, 55: 892-899, 2006.

BESTETTI, R.B et al. Aspectos epidemiológicos da hipertrofia ventricular esquerda. **Rev Soc Cardiol Est SP**, 4: 313-9, 1994.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. The development and validation of the SLE disease activity index. **Arthritis Rheum**, 35 (5): 630-640, 1992.

BOMBIG, M.T.N.; PÓVOA, R. Cardiopatia hipertensiva: aspectos epidemiológicos, prevalência e fator de risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens**, 15 (2): 75-80, 2008.

BORBA, E.F; BONFÁ, E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. **Lupus**, 6: 533-9, 1997.

BORBA, E.F; BONFA, E. Effects of chloroquine diphosphate on the lipoprotein profile in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 42 (Suppl): 149, 1999.

BORCHERS, A.T.; KEEN, C.L.; SHOENFELD, Y; GERSHWIN, M.E. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev**, 3 (6):.423-53, 2004.

BROWN, J.H.; DOHERTY, C.C.; ALLEN, D.C.; MORTON, P. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. **Br Heart J**. (clin.Res), 298: 525, 1988.

BRUCE, I.N.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. Detection and modification of risk factors for artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. **Clin Ex Rheumatol**, 16: 435-440, 1998.

BRUCE, I.N.; GLADMAN, D.D.; IBANEZ, D; STEINER, G.; UROWITZ, M.B. The prevalence of Framingham risk factors in women with SLE: a cohort control study. **Arthritis Rheum**, 43: S246, 2000.

BRUCE, I.N.; GLADMAN, D.D.; IBANEZ, D.; UROWITZ, M.B. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. II. Predictive factors for perfusion abnormalities. **J Rheumatol**, 30: 288-91, 2003.

BRUCE, I.N.; PRIZE, M.M. Essay 'Not only. but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, 44: 1492-1502, 2005.

BULKLEY, B.H.; ROBERTS, W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy study of 36 necropsy patients. **Am J Med**, 58: 243-64, 1975.

BULTNIK, I.E. et al. Deficiency of functional mannose binding lectin is not associated with infections in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther**, 8 (6): R 183, 2006.

CACCIAPAGLIA, F.; ZARDI, E.M.; COPPOLINO, G.; BUZZULINI, F.; MARGIOTTA, D.; ARCARESE, L.; VADACCA, M. Stiffness parameters, intima-media thickness and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, 18: 249-256, 2009.

CASTIER, M.B.; MENEZES, M.E.F.C.C.; ALBUQUERQUE, E.M.; FILHO, F.M.A. O envolvimento cardíaco no Lúpus eritematoso sistêmico. Uma avaliação ecocardiográfica. **Arq Bras Cardiol**, 62: 407-412, 1994.

CERVERA, R.; FONT, J.; PARÉ, C.; AZQUETAM. M; PEREZ – VILLA, F.; LOPEZ – SOTO, A; INGELMO, M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. **Ann Rheum Dis**, 51: 156-159, 1992.

CHAMBLESS, L.E; HEISS, G; FOLSOM, A.R. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Am J Epidemiol**, 146: 483-494, 1997.

CHEUNG ,Y.F.; CHOW, P.C.; HO, M.H.; LEE ,T.L.; LAU Y.L. Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in adolescents and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 34 (6): 1345-52, 2007.

CHUNG et al. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Clin Rheumatol** 25 (6): 866-872, 2006.

CHUNG, C.P.; AVALOS, I.; OESER, A. et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. **Ann Rheum Dis**, 66: 208-14, 2007.

CIMAZ, R.; SPENCE, D.L.; HORNBERGER, L.; SILVERMAN, E.D. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Roautoantibodies. **J Pediatrics**, 142: 678-683, 2003.

CLAESSENS, P. et al. The 'CARFEM' vascular index as a predictor of coronary atherosclerosis. **Med Sci Monit**, 8, (1): 1-9, 2002.

COBLYN, J.S. et al. **The Heart in Rheumatic Disease**. In Hochenberg.3 ed, Ed Elsevier, 1: 308-309, 2003.

COCCHERI, S. et al. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. **Drugs**, 67: 997-1026, 2007.

COOK, R.J.; GLADMAN, D.D.; PERICAK, D.; UROWITZ, M.B. Prediction of short-term mortality in Systemic Lupus Erythematosus with time dependent measures of disease activity. **J Rheumatol**, 27 (8): 1892-5, 2000.

CORTES, S.; CHAMBERS, S.; JERÓNIMO, A.; ISENBERG, D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus – analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. **Lupus**, 17: 977- 980, 2008.

COSTALLAT, L.T.L. et al. Causas de óbito em Lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, 37: 205-209, 1997.

COSTENBADER, K.H.; WRIGHT, E.; LIANG, M.H.; KARLSON, E.W. Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 2: 983-988, 2004.

COSTENBADER, L.H.; KARLSON, E.W. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from the epidemiology? **Lupus**, 15: 737-45, 2006.

DANESH, J.; WHEELER, J.G.; HIRSCHFIELD, G.M. et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Engl J Med**, 350: 1387-97, 2004.

DAWBERT, T.R. et al. **The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease**. Cambridge, (MA): Harvard University Press, 205, 1980.

DE SIMONE, G.; DEVEREAUX, R.B.; ROMAN, M.J.; ALDERMAN, M.H.;, LARAGH, J.H. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. **Circulation**, 101 (2):152-7, 2000.

DEVEREUX, R.B. et al. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparasion to necropsy findings. **Am J Cardiol**, 57: 450-8, 1986.

DINU, A.R. et al. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 7: 355-360, 1998.

DOHERTY, N.E.; FELDMAN, G.; MAURER, G.; SIEGEL, R.J. Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus. **Am J Cardiol**, 61: 1144, 1988.

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**, 62: 1071-7, 2003.

DUBOIS, E.L.; WIERZCHOWIECKI, M.; COX, M.B. . Duration and death in systemic lupus erythematosus: a analysis of 249 cases. **JAMA**, 227: 1399-1402, 1974.

EL-MAGADMI, M.; AHMAD, Y.; TURKIC, W. et al. Hyperinsulinaemia, insulin resistance and circulating oxidised low denisty lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** (In press).

EL-MAGADMI, M.; BODILL, H.; AHMAD, Y. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. **Circulation**, 110: 399-404, 2004.

ESPELAND, M.A.; O'LEARY, D.H.; TERRY, J.G.; MORGAN, T.; EVANS, G.; MUDRA, H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. **Curr Control Trials Cardiovasc Med**, 6: 3, 2005.

FAIRHURST, A.M. et al. Systemic lupus erythematosus multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. **Adv Immunology**, 92:1-69, 2006.

FESSEL, W.J. et al. Systemic lupus erythematosus in the community. **Arch Int Med**,134:1027-35, 1974.

FORMIGA, F. et al. Lipid and lipoprotein level in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, 10: 359-363, 2001.

FREEMER, M.M.; KING, JR.T.E.; CRISWELL, L.A. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 65: 581-4, 2006.

FRUSTACI, A.; GENTILONI, N.; CALDARULO, M. Acute myocarditis and leftventricular aneurysm as presentations of sistemic lupus erythematosus. **Chest**, 109: 282-284, 1996.

FUJIMOTO, S.; KAGOSHIMA, T.; NAKAJIMA , T.; DOHI , K. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. **Cardiology**, 85: 267-272, 1994.

GEORGE, J. et al. Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies. **Lupus**, 6: 723-729, 1997.

GHAUSSY, O.N.; SIBBITT, W.L.; QUALLS, C.R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case control study. **J Rheumatol**, 28: 2449-52, 2001.

GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, M. et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry Variables as Predictors of Prognosis. **Arthritis Rheum**, 25: 601-611,1982.

GIUNTA, A.; PICILLO, U.; MAIONE, S.; MIGLIARESI, S.; VALENTINI, G.; ARNESE, M.; LOSARDO,L.; MARONE, G.; TIRRI, G.; CONDORELLI, M. Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echodoppler observations and immunological investigation. **Acta Cardiology**, 48: 183-197, 1993.

GLADMAN, D.D; GOLDSMITH, C.H; UROWITZ, M.B. et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. **J Rheumatology** ,27 (2): 373-6, 2000.

GOODSON, N.J.; SOLOMON, D.H. The cardiovascular manifestations of rhematic diseases. **Curr Opin Rheumatol**, 18: 136-140, 2006.

GORDON, D.J.; PROBSTFIELD, J.L.; GARRISON, R.J.; NEATON, J.D.; CASTELLI, W.P.; KNOKE, J.D. et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. **Circulation**, 79: 8-15, 1989.

GRAINGER, D.J.; MOSEDALE, D.E.; METCALFE, J.C.; BOTTINGER, E.P. Dietary fat and reduced levels of TGF β 1 act synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions. **J Cell Science**, 113: 2355-61, 2000.

HALLEGUA, D.S.; WALLACE, D.J. How accelerated atherosclerosis in SLE has changed our management of the disorder. **Lupus**, 9: 228-231, 2000.

HAMMOND, I.W.; DEVEREUX, R.B.; ALDERMAN, M.H. et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 7: 639-50, 1986.

HIND, C.R.K.; FENG, P.H.; PEPYS, M.B. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in oriental patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, 44: 260-1, 1985.

HO K.K.; PINSKY, J.L.; KANNEL, W.B.; LEVY, D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. **J Am Coll Cardiol**, 22: 6-13A, 1993.

HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 40: 1725, 1997.

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**, 32 (4): 830-4, 2001.

I Diretriz Brasileira para Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas. e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arq Bras Cardiol**, 91 (supl.1): 1-23, 2008.

IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose
Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, 88 (Supl. I), Abr. 2007.

IBGE. Censo Demográfico 1991. www.ibge.gov.br

IBGE. Indicadores Sócio-demográficos. www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao.

INOCENCIO, J.; LOVELL, D.J. Cardiac Function in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatology**, 21: 2147-2156, 1994.

JACOBSEN, S. et al. Mortality and causes of death of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheumatol**, 28: 75-80, 1999.

JIMÉNEZ, S.; GARCÍA-CRIADO, M.A.; TÀSSIES, D. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. **Rheumatology**, 44: 756-61, 2005.

KALUNIAN, K.C. et al. **Definition, classification and activity indices.** Dubois Lupus Erythematosus, 4 th Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 58-63, 1997.

KANNEL, W.B.; GORDON, T.; OFFUTT, D. Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiogram Prevalence, Incidence and Mortality in the Framingham Study. **Ann Intern Med**, 71: 89-101, 1969.

KANNEL, W.B.; DANNENBERG, A.L.; LEVY, D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. **Am J Cardiol**, 60: 851-931, 1987.

KASTELEIN, J.J. et al. Effect of tozetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. RADIANCE Investigators. **N Engl J Med**, 356 (16): 1620-30, 2007.

KULLER, L.H.; ARNOLD, A.M.; PSATY, B.M.; ROBBINS, J.A.; O'LEARNY, D.H.; TRACY, R.P. et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. **Arch Intern Med**, 166 (1): 71-8, 2006.

LAHITA, R.G.; RIVKIN, E.; CAVANAGH, I.; ROMANO, P. Low levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 36: 1566-74, 1993.

LAING, I.; YATES, A.P.; OWEN, D.C. Beta cell function and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome (PCOS) and newly diagnosed type 2 diabetics. **Proc ACB National Meeting**, 79: 54, 2001.

LANG, R.M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R.B.; FOSTER, E.; PELLIKA, P.A. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**, 18: 1440-63, 2005.

LAWLOR, D.A.; TAYLOR, M.; DAVEY, S.G.; GUNNELL, E.; EBRAHIM, S. Associations of components of adult height with coronary heart disease in postmenopausal women: the British women's heart and health study. **Heart**, 90: 745-749, 2004.

LEE, P.; UROWITZ, M.B.; BOOKMANN, A.A.; KOEHLER, B.E.; SMYTHE, H.A.; GORDON, D.A.; OGRYZLO, M.A. Systemic Lupus Erythematosus; a review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. **Q Journal of Medicine**, 46: 1-32, 1997.

LERMAN, B.B.; THOMAS, L. C.; ABRAMS, G. D.; PITT, B. Aortic stenosis associated with systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, 72: 707-710, 1982.

LEUNG, W. H.; WONG, K. L.; LAU, C. P.; WONG, C. K.; CHENG, C. H.; TAI, Y. T. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. **Am Heart. J**, 120: 82-87, 1990.

LEVY, D.; SAVAGE, D.D.; GARRISON, R.J.; ANDERSON, K.M.; KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P. Echocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy: The Framingham Heart Study. **Am J Cardiol**, 59: 956-60, 1987.

LIBBY, P.; HANSSON, G.K. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current Knowledge and unanswered questions. **Laboratory Investigation**, 64: 5-11, 1991.

LIBMAN, E.; SACKS, B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis endocarditis. **Arch Internation Med**, 33: 701-737, 1924.

MAKSINOWICZ-MCKINNON, K.; MAGDER, L.S.; PETRI, M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 33 (12): 2458-63, 2006.

MAJKA, D.S.; HOLERS, V.M. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 65: 561-3, 2006.

MANDELL, B.F. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. **Sem Arthritis Rheum**, 17: 126-141, 1987.

MANZI, S.; MEILAHN, E.N.; RAIRIE, J.E. 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.

MANZI, S.; SELZER, F.; SUTTON-TYRREL, K. et al. Prevalence and risk factors or carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 42 (1): 51-60, 1999.

MARTINEZ-BERRIOTXO, A. et al. Plasma homocysteine levels in Systemic Lupus Erythematosus . **Med Clin (Barc)**, 120 (18): 681-685, 2003.

MASON, J.C. Statins and their role in vascular protection. **Clin Science**, 105: 251-66, 2003.

MOK, M.Y. et al . Mannose binding lectin and susceptibility to infection and Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 34 (6): 1270-1276, 2007.

MURAI, S. et al. Alterations in myocardial systolic and diastolic function in patients with active systemic lupus erythematosus. **Am Heart J**, 113: 966-971, 1987.

MYEROWITZ, P. D.; MICHAELIS, L.L.; MCINTOSH, C. L. Mitral valve replacement for mitral regurgitation due to Libman-Sacks endocarditis. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 67: 869-874, 1974.

NIHOYANNOPOULOS, P. et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. **Circulation**, 82: 369-375, 1990.

NIKPOUR, M.; GLADMAN, D.D.; IBANEZ, D.; UROWITZ, M.B. Variability and correlates of high sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 18 (11): 966 - 973, 2009.

OZAKI, M.; KAWASHIMA, S.; YAMASHITA, T.; HIRASE, T.; OHASHI, Y et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase attenuates cardiac hypertrophy induced by chronic isoproterenol infusion. **Circ J**, 66: 851-6, 2002.

PAGET, S.A.; BULKLEY, B.H.; GRAVER, L. E.; SENINGER, R. Mitral valve disease of systemic lupus erythematosus. A cause of several congestive heart failures by valve replacement. **Am J Med**, 59: 134-139, 1975.

PAIVA, F. D.; FERREIRA, M.V.P.; ROCHA, E. A.; GOMES-DA-ROCHA, A.; ROCHA, F.A.C. Autopsy findings in the lupus heart. **Rev Bras Reumatol**, 35: 299-301, 1995.

PEARSON, J.D. Normal endothelial cell function. **Lupus**, 9: 183-8, 2000.

PEPYS, M.B.; LANHAM, J.G.; DE BEER, F.C. C-reactive protein in SLE. **Clin Rheum Dis**, 8: 91-103, 1982.

PETRI, M.; SPENCE, D.; BONE, L.R.; HOCHBERG, M.C. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. **Medicine**, 71: 291-302, 1992.

PETRI, M.; PERZ-GUTTHANN, S.; SPENCE, D.; HOCHBERG, M.C. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, 93: 513-519, 1992a.

PETRI, M. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analyses. **Am J Med**, 96: 254-259, 1994.

PETRI, M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherotrombotic events in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, 348 (9035): 1120-1126, 1996.

PETRI, M. et al. Systemic lupus erythematosus: An update for Clinicians. **Int J Adv Rheumatol**, 1: 53-57, 2003.

PIERETTI, M.D.; ROMAN, M.J.; DEVEREUX, R.B.; LOCKSHIN, M.D.; CROW, M.K.; D; PAGET, S.A.; SCHWARTZ, J.A.; SAMMARITANO, S.; LEVINE, D.M.; SALMON, J.E. Systemic Lupus Erythematosus Predicts Increased Left Ventricular Mass. **Circulation**, 116: 419-426, 2007.

PIGNOLI, P; TREMOLI, E; POLI, A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**, 74 (6): 1399-406, 1986.

Projeto e Diretrizes de sobrepeso e obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004.

Projeto e Diretrizes de Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, junho 2004.

PROKOPOWITSCH, A.S.; BORBANETO, E.F.; BORTOLOTO, L.A.; LATORRE, L.C.; LAURINDO, I.M.M.; PEREIRA, R.M.R.; FILHO, R.D.S. **Avaliação não-invasiva das propriedades da parede arterial em pacientes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico.** Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, 2007.

PUCHNER, S.; REITER, M.; BAROS, C.; MINAR, E.; LAMMER, J.; BUCEK, R.A. Assessment of intima-media thickness of carotid arteries: evaluation of an automated computer software. **Neuroradiology**, 50 (10): 849-53, 2008.

QUINONES, M.A. et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 15: 167-184, 2002.

QUISMORIO JR., F.P. **Clinical and laboratory features of systemic lupus erythematosus – cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus**. In: WALLACE, D. J. & HAHN, B. H. – Dubois Lupus Erythematosus, 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, , section VI: 653-671, 1997.

RAHMAN, P. et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroids drugs. **Journal of Rheumatology**, 26: 325-330, 1999.

REFAI, T.M. et al. Hyperhomocysteinemia and risk of thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. **Clin Rheumatol**, 21 (6): 457-461, 2002.

REILLY, M.P.; ROHATGI, A.; MCMAHON, K. et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. **J Investig Med**, 55: 26-35, 2007.

REINER, J. S.; FURIE, R.A. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, 16: 1127-1129, 1981.

REVEILLE, J.D.; BARTOLUCCI, A.; ALARCÓN, G.S. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. **Arthritis Rheum**, 33: 37-48, 1990.

RIDKER, P.M. et al. Comparison of C-Reactive Protein and low-density Lipoprotein Cholesterol levels in prediction of first vascular events. **N Engl J Med**, 347: 1557-1565, 2002.

ROMAN, M.J.; FACC, T.G.; PINI, R.; DEVEREUX, R.B. Association of Carotid Atherosclerosis and Left Ventricular Hypertrophy. **JACC**, 25 (1): 83-90, 1995.

ROMAN, M.J.; SALMON, J.E.; SOBEL, R.; LOCKSHIN, M.D.; SAMMARITANO, L.; SCHWARTZ, J.E.; DEVEREUX, R.B. Prevalence and Relation to Risk Factors of Carotid Atherosclerosis and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Lúpus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Am J Cardiol**, 87: 663-666, 2001.

ROMAN, M.J.; SHANKER, B.A.; DAVIS, A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med**, 349: 2399–406, 2003.

ROMAN, M.J.; DEVEREUX, R.B.; SCHWARTZ, J.E.; LOCKSHIN, M.D.; PAGET, S.A.; DAVIS, A.; CROW, M.K.; SAMMARITANO, L.; LEVINE, D.M.; SHANKER, B.A.; MOELLER, E.; SALMON, J.E. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. **Hypertension**, 46: 1-6, 2006.

ROSS, R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. **N Engl J Med**, 340: 115-26, 1999.

ROTHIFIELD, N.F. **Systemic Lupus Erythematosus: clinical aspects and treatment**. In: McCARTY, D.J & KOOPMAN, W.J. Arthritis and Allied Conditions –a Textbook of Rheumatology, 12 th. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger: 1155-1177, 1993.

SACHET, J.C.; BORBA, E.F.; BONFA, E.; VINAGRE, C.G.C.; SILVA, V.M.; MARANHAO R.C. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. **Lupus**, 16 (4): 273-278, 2007.

SALONEN, R. et al. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. **Arteriosc Thromb Vasc Biol**, 11: 1245-9, 1991.

SATO, E. et al. Systemic lupus erythematosus (SLE): clinical and laboratory profile of patients followed at the Onofre Lopes University Hospital (UFRN - Natal/Brazil) and early organ damage in patients with recently diagnosed disease. **Rev Bras Reumatol**, 45 (6): 339-342, 2005.

SATO, E.I.; SOUZA, A.W,S.; HATTA, F.S.; MIRANDA, J.F. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus frequency and associated risk factors. **Sao Paulo Med J**, 123 (3): 137-42, 2005.

SCHUR, P.H. **Clinical features of SLE**. In: KELLEY, W.N.; HARRIS, E.D.; RUDDY, S.; SLEDGE, C.B. – Textbook of Rheumatology, 4th. Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, Co, p.1017-1042, 1996.

SEÇİL, M.; ALTAY, C.; GÜLCÜ, A.; CEÇE, H.; GÖKTAY, A.Y. .Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. **Diag Interv Radiol**, 1 (2): 105-8, 2005.

SELLA, M.; SATO, E.; BARBIERI, A. Coronary Artery Angiography in Systemic Lupus erythematosus Patients with Abnormal Myocardial Perfusion Scintigraphy. **Arthritis Rheum**, 48 (11): 3168-70, 2003.

SHILLER, N. et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. **J Am Soc Echo**, 2 (5): 358-367, 1989.

SIEGEL, R.J. et al. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Am Heart J**, 110: 1257-1265, 1985.

SMITH, S.C.J; JACKSON, R.; PEARSON, T.A.; FUSTER, V. et al .Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. **Circulation**, 109 (25): 3112-21, 2004.

SOUZA, A.W.S.; HATTA, F.S.; MIRANDA, F-Jr.; SATO, E.I. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. **São Paulo Med J**, 123 (3): 137-42, 2005.

SPÓSITO, A.C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F.A.H. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, 88 (4): 2-19, 2007.

STELMACH, R.; PINTO, R.C.; FERNANDES, F.L.A .Prevalência de tabagismo ativo e passivo em uma população de asmáticos. **J Bras Pneumol**, 35, 2009.

STOCKER, R.; KEANEY J.R. et al. Role oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiology Rev**, 84: 1381-1478, 2004.

STUDENSKY, S.; ALLEN, N.B.; CALDWELL, D.S.; RICE, J.R.; POLLISON, R.P. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. **Arthritis Rheum**, 30: 1326-1332, 1987.

SULLIVAN, J. M.; VANDER ZWAAG, R.V.; EL-ZEKY, F.; RAMANATHAN, K.B.; MIRVIS, D.M. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. **J Am Coll Cardiol**, 22: 508-13, 1993.

SVENUNGSSON, E.; JENSEN-URSTAD, K.; HEIMBURGER, M. et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. **Circulation**, 104: 1887-93, 2001.

TELLES, R.W.; LANNA, C.C.D.; FERREIRA, G.A. et al. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, 47 (3): 165-73, 2007.

TELLES, R.W. **Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico: fatores de risco para doença arterial coronariana e alterações ateroscleróticas ultra-sonográficas em carótidas**. Tese de Mestrado da Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

THEODORIDOU, A.; BENTO, L.; D'CRUZ, D.P.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. **Ann Rheum Dis**, 62: 1199-203, 2003.

THOMPSON, T.; SUTTON-TYRRELL, K.; WILDMAN, R.P. et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, 58 (3): 835-42, 2008.

TOLOZA, S.M.; URIBE, A.G.; MCGWIN, G. JR. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. **Arthritis Rheum**, 50: 947-57, 2004.

TOUBOUL, P.J.; LABREUCHE, J.; VICAUT, E. et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and framingham risk score as independent determinants of stroke Risk. **Stroke**, 36: 1741-5, 2005.

TOUBOUL, P.J.; HENNERICI, M.G.; MEAIRS, S; ADAMS, H.; AMARENCO, P. et al. Mannheim carotid intima media thickness consensus (2004-2006) . An updtate on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13thand 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germain, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. **Cerebrovasc Disease**, 23 (1); 75-80, 2007.

TSIMIKAS, S.; WILLERSON, J.T.; RIDKER, P.M.; et al. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers tooptimize risk stratification of vulnerable patients. **J Am Coll Cardiol**, 18 (47): C19-31, 2006.

TSOKOS, G.C. et al. Systemic lupus erythematosus. A disease with a complex pathogenesis. **Lancet**, 358: S65, 2001.

UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.M.; KOEHLER, B.E. et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med**, 60: 221-225, 1976.

UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, 39: 238-244, 2000.

UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D.; FORTIN, P.R. 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 Rheum** , 54: S521, 2006.

UROWITZ, M.B. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factor. **J Rheumatol**, 34: 70-75, 200

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, 89 (3): e24-e797, 2007.

VILAR, M.J.; SATO, E.I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, 11: 528-32, 2002.

WAJED, J.; AHMAD, Y.; DURRINGTON, P.N.; BRUCE, I.N. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus - proposed guidelines for risk factor management. **Rheumatology**, 43: 7-12, 2004.

WANG, T.J.; GONA, P.; LARSON, M.G. et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. **N Engl J Med**, 355 (25): 2631-639, 2006.

WIERZBICKI, A.S. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 9: 194-201, 2000.

WILLIAMS, G.H.; DLUHY, R.G. **Distúrbios do córtex da supra-renal**. In: BRAUNWALD, E. (ed.). Harrison Medicina Interna. Brasil. The McGraw-Hill Companies, 92, 2002.

WOZNIACHA, A.; MCCAULIFFE, D.P. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. **Am J Clin Dermatol**, 6: 1-11, 2005.

YANIV, S.; CERINIC, N.R.; ABU-SHAKRA, J.M. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. **Circulation**, 112: 3337-3347, 2005.

YEHUDA, S. et al. Accelerate Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. **Circulation**, 112: 3337-3347, 2005.

YIP, G.W.K.; SHANG, Q.; TAM, L.S.; ZHANG, Q.; LI, E.K.M.; FUNG, J.W.H.; YU, C.M. Disease chronicity and activity predict subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. **Heart**, 95: 980-987, 2009.

ANEXOS

ANEXO 1- CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) baseia-se na análise de 11 critérios de classificação, revisados pelo American College of Rheumatology em 1997. Diz-se que um paciente sofre de LES caso seja evidenciada a presença de quatro ou mais desses 11 critérios, intercalados ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação. Vale lembrar que existe a possibilidade de um paciente satisfazer esses critérios e não apresentar LES e vice-versa.

Critério	Definição
Rash malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, poupando o sulco nasolabial.
Rash discóide	Placas eritematosas elevadas, com descamação aderente e obstrução folicular, em lesões antigas, pode-se observar fibrose atrófica.
Fotossensibilidade	Rash cutâneo resultante de reação à exposição à luz solar, observado pelo médico ou paciente.
Úlceras orais	Úlceras orais ou nasolabiais, geralmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade, edema ou derrame articular.
Serosite	Pleurite- história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico; ou evidência de derrame pleural; ou pericardite-documentada por ECG ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
Distúrbio renal	Proteinúria persistente > 0,5g/dia (ou superior a 3+, caso não tenha sido quantificada) ou presença de cilindros celulares no sedimento urinário.
Distúrbio neurológico	Crises convulsivas, na ausência de medicamentos possivelmente envolvidos ou distúrbios metabólicos (uremia, cetoacidose ou distúrbios hidroeletrólíticos); ou psicose, na ausência desses.
Distúrbio hematológico	Anemia hemolítica, com reticulocitose ou neutropenia inferior a 4000/mm ³ em duas ou mais determinações; ou linfopenia inferior a 1500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; ou trombocitopenia inferior a 100.000/mm ³ em dois ou mais exames, na ausência de medicamentos possivelmente envolvidos.
Distúrbio imunológico	- Anticorpo antifosfolípide ou - Anti DNA nativo positivo ou - Anti Sm positivo ou - VDRL falso positivo
Anticorpo Antinuclear	Anticorpo antinuclear positivo, por exame de imunofluorescência ou outro método, na ausência de medicamentos possivelmente envolvidos (Lúpus induzido).

HOCHBERG et al, 1997

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ sei que tenho uma doença chamada Lúpus Eritematoso Sistêmico, que é um reumatismo e fui informado pela Dra Regina Adalva de Lucena Couto Océa que esta doença pode afetar o coração, levando à Hipertensão Arterial Sistêmica, aumento do coração e formando placas de gorduras nos vasos sanguíneos. A Dra Regina me disse que fará uma pesquisa chamada de “Lúpus Eritematoso Sistêmico como fator de risco para Hipertrofia Ventricular Esquerda e para Aterosclerose carotídea” como um projeto para a obtenção do título de Mestre no Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe.

Fui explicado que o resultado desta pesquisa busca entender melhor estas alterações do coração no Lúpus; através da realização de perguntas, de exames de sangue, do Ecocardiograma e da Ultrassonografia de carótida. Estou ciente que a realização destes exames não prejudicará a minha saúde e nem terei despesas financeiras.

Sei que os resultados dos exames serão vistos pela Dra Regina e serão usados em seu trabalho, e não será colocado o meu nome, nem outras informações pessoais. Fui informado também, que a qualquer momento posso sair do estudo sem que isto me prejudique.

Através _____ destas _____ informações eu, _____ aceito participar desta pesquisa por livre e espontânea vontade.

Aracaju,...../...../ 2009.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista S/N –prédio CCBS/HU - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE – Fone: (79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

D E C L A R A Ç Ã O

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de Pesquisa “**AVALIAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COMO FATOR DE RISCO PARA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E ATROSCLEROSE COROTÍDEA**”, da pesquisadora **Regina Adalva de Lucena Couto Océa** foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS.

Aracaju, 26 de janeiro de 2009.


Prof. Dr. Manuel Herminio de Aguiar Oliveira
Coordenador do CEP/UFS



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 233188	
Projeto de Pesquisa AVALIAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COMO FATOR DE RISCO PARA HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Preve.			Grupo Grupo III	Nível Prevenção	
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Não se Aplica	
Unitermos LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA, ATEROSCLEROSE CAROTÍDEA					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 10000	Nº de Sujeitos Total 100000	Grupos Especiais		
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NAO	Wash-out NAO	Sem Tratamento Específico NAO	Banco de Materiais Biológicos NAO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Regina Adalva de Lucena Couto Océa			CPF 652.428.315-53	Identidade 1321735/SE	
Área de Especialização REUMATOLOGIA			Maior Titulação ESPECIALISTA	Nacionalidade BRASILEIRA	
Endereço ALAMEDA B N.155/ CD.SPRING VILLAGE/EDF.IXÓRIA/APTO-803			Bairro JARDINS	Cidade ARACAJU - SE	
Código Postal 49027-400	Telefone 21064153 / 32311943		Fax	Email reginaadalva@ig.com.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 24/11/2008			Assinatura: Regina Adalva de Lucena Couto Océa		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Universidade Federal de Sergipe			CNPJ 13.031.547/0001-04	Nacional/Internacional Nacional	
Unidade/Órgão HOSPITAL UNIVERSITÁRIO			Participação Estrangeira NAO	Projeto Multicêntrico NAO	
Endereço Rua Claudio Batista sn			Bairro Sanatório	Cidade Aracaju - SE	
Código Postal 49060100	Telefone 792181811		Fax 7921064100	Email jgmcosta@infonet.com.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumpro os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução pelo					
Nome: Prof. Dr. Valdemiro Araújo de Melo			Assinatura: [Assinatura]		
Data: 24/11/2008			Assinatura: [Assinatura]		

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 23/11/2008. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO

LES X ATEROSCLEROSE E HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

I-DADOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

A) IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Idade: _____
 Local de Atendimento: _____ Prontuário: _____
 Cor da pele: **1**-Branca() **2**-Amarela() **3**-Preta() **4**-Indígena() **5**- Parda()
 Sexo: **1**-Feminino () **2**- Masculino()
 Profissão: _____
 Endereço: _____ Fone: _____

B) NÍVEL SÓCIOECONÔMICO

- Classe Econômica Renda familiar

1 - A1	R\$ 7.793,00	()
2 -A2	R\$ 4.648,00	()
3 -B1	R\$ 2.804,00	()
4 - B2	R\$ 1.669,00	()
5 - C	R\$ 927,00	()
6 - D	R\$ 424,00	()
7 - E	R\$ 204,00	()
- Escolaridade
 - 1**- Não Alfabetizado ()
 - 2**- Ensino Fundamental incompleto ()
 - 3**- Ensino Fundamental completo ()
 - 4**- Ensino médio incompleto ()
 - 5**- Ensino médio completo ()
 - 6**- Nível superior ()
 - 7**- Especialização()
- Ocupação
 - 1- Baixo –Inferior ()
 - 2- Baixo-Superior ()
 - 3- Médio-Inferior ()
 - 4- Médio-Médio ()
 - 5- Médio-Superior ()
 - 6- Alto ()

II- FATORES TRADICIONAIS

a) HAS **1-** () Sim **2-** () Não

Medicação anti-hipertensiva **1-**() Sim **2-**() Não

Qual?

PASistólica:

PADiastólica:

b) DM **1-**() Sim **2-** () Não

Medicação**1-**() Sim **2-**() Não

Qual?

Glicemia de jejum:

c) OBESIDADE

IMC (kg/m ²)	Grau de Risco	Tipo de obesidade
18 a 24,9	Peso saudável	1- Ausente
25 a 29,9	Moderado	2- Sobrepeso (Pré-Obesidade)
30 a 34,9	Alto	3- Obesidade Grau I
35 a 39,9	Muito Alto	4- Obesidade Grau II
40 ou mais	Extremo	5- Obesidade Grau III ("Mórbida")

-IMC :

-Medida da circunferência abdominal :

d)SEDENTARISMO

1- Inativo ()

2- Ativo ()

Ser inativo :

- não faz exercícios físicos ou esportes pelo menos um dia por semana;
- “não anda freqüentemente a pé” e “não carrega freqüentemente carga pesada” no seu trabalho (ou não trabalhou nos últimos três meses);
- não se desloca de casa para o trabalho a pé ou por bicicleta;
- não é responsável pela “limpeza pesada” de sua casa.

e) TABAGISMO

1- Fumante () 3-Passivo ()

2- Ex-fumante () 4-Não fumante ()

Ser fumante: ex-fumantes e não-fumantes: considerando que fumante atual eram aqueles que reportaram o uso contínuo de cigarros; fumantes passivos eram os que coabitavam com algum indivíduo tabagista ativo; ex-fumantes eram os pacientes que haviam parado de fumar há mais de 30 dias; e não-fumantes os que não tinham exposição ativa ou passiva à fumaça de cigarro.

f) MENOPAUSA PRECOCE < 45 ANOS

1-SIM () Idade:

2-NÃO ()

g) DOENÇA CORONARIANA FAMILIAR

♀ < 65 anos () 1- () Sim 2- () Não

♂ < 55 anos ()

h) NÍVEL DE COLESTEROL

Colesterol total: _____ LDL: _____ Triglicérides: _____ HDL: _____

i) USO DE HIPOLIPEMIANTE 1-Sim () 2- Não () Qual?

Dislipidemia

1- Sim ()

2- Não ()

-É considerado dislipidemia:

- LDL-C ≥ 160 mg/dl,- TG ≥ 150 mg/dl ,- LDL-C ≥ 160 mg/dl e TG ≥ 150 mg/dl,- e quando o TG for maior que 400mg/dl considerar o CT ≥ 200 mg/dl e o chamado HDL-C baixo com o HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG.

- uso de antidislipemiante.

III-FATORES PECULIARES AO LES

a) IDADE DO DIAGNÓSTICO:

b) TEMPO DE DOENÇA

c) TRATAMENTO REALIZADO:

- Corticoterapia : 1- () Sim 2- () Não
() Pulsoterapia 1-Sim () 2- Não ()

-Tempo de uso :

- Dose de uso até 10 () ≥ 10 mg()

-Dose cumulativa :

-Imunossupressor 1- () Sim 2- () Não
Qual?

Tempo:

-Cloroquina 1- () Sim 2- () Não

d) ATIVIDADE DE DOENÇA – SLEDAI _____

e) ÍNDICE DE DANO- SLICC _____

f) PCR: VHS:

g) C3: C4:

h) Renal: 1-Sim () 2- Não ()

- i) IRC (Cl creatinina < 15mg/dl) 1-Sim () 2- Não ()

IV- ÍNDICE DE ATEROSCLEROSE E HVE

a) EIMC :

b) Placa **1**-Sim() **2**- Não()

Tipo:

Local:

c) Ecocardiograma:

d) IMVE:

e) MVE:

f) FE:

- ÍNDICE DE SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 SLEDAI 2K*

Assinalar se o evento estiver presente na altura da avaliação ou nos 10 dias prévios.

Pontuação	Definição	
8	Convulsões	Início recente. Exclui causa metabólica, infecciosa ou relacionada com fármacos
8	Psicose	Perturbação grave da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda marcada das associações, pensamento pobre, ilógico; comportamento bizarro, desorganizado, catatônico. Exclui uremia ou relacionada com fármacos.
8	Síndrome cerebral orgânica	Funções mentais alteradas de início súbito e caráter flutuante, com dificuldade na memória, orientação e outras funções intelectuais. Inclui a redução da vigília com diminuição da atenção e pelo menos mais dos dois seguintes: perturbação da percepção, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, aumento ou diminuição da atividade motora. Exclui causa metabólica, infecciosa ou relacionada com fármacos
8	Distúrbios visuais	Alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudatos serosos ou hemorragias da coróide ou neurite ótica.
8	Distúrbios dos nervos cranianos	Neuropatia sensitivo ou motora de novo envolvendo os pares cranianos.
8	Cefaléia lúpica	Cefaléia severa, persistente, pode ter características de enxaqueca; resistente aos analgésicos narcóticos
8	AVC	Acidente vascular cerebral de novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infartos periungueais ou vasculite confirmada por biópsia ou angiografia.
4	Artrite	Dor e sinais inflamatórios em > duas articulações.
4	Miosite	Dor ou fraqueza proximal associada a elevação de CPK/aldolase, alterações eletromiográficas, ou biópsia compatível com miosite.
4	Cilindros urinários	Hemáticos, granulados ou eritrocitários.
4	Hematúria	> 5 eritrócitos/campo. Excluir outras causas.
4	Proteinúria	> 0,5g/24 horas
4	Piúria	>5 piócitos/campo. Na ausência de infecção.
2	Rash malar	Rash inflamatório
2	Alopécia	Queda de cabelo excessiva, difusa ou localizada.
2	Mucosas	Úlceras orais ou nasais
2	Pleurisia	Dor pleurítica, derrame ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica mais 1 dos seguintes: atrito, derrame confirmado por ECG ou ecocardiograma.
2	Hipocomplementenemia	C3, C4 ou CH50
2	Anti dsDNA elevado	Acima dos valores de referência do laboratório
1	Febre	Temperatura axilar > 38°C, na ausência de infecção
1	Trombocitopenia	Plaquetas < 100.000/mm ³ (excluídas causas farmacológicas)
1	Leucopenia	Leucócitos < 3000/mm ³ (excluídas causas farmacológicas)
Pontuação total: (0-105) =		
0: sem atividade, 1 – 3: atividade leve, 4 – 7: atividade moderada, ≥ 8: atividade severa		

- ÍNDICE DE SLICC- Índice de Lesão SLICC/ACR

Assinalar as alterações irreversíveis não relacionadas com inflamação ativa que surgiram após o diagnóstico de LES e que estão presentes há pelo menos 6 meses

Ocular	Catarata documentada por oftalmoscopia	1
	Lesão retiniana ou atrofia ótica	1
Neuropsiquiátrica	Défict cognitivo (alteração da memória, défict para cálculo matemático, na concentração, na linguagem falada ou escrita, diminuição do nível de performance) ou psicose maior.	1
	Epilepsia com necessidade de terapêutica > 6 meses.	1 2
	AVC (score 2, se > 1x) ou ressecção cirúrgica não devido a neoplasia.	1
	Neuropatia craniana ou periférica (exclui o nervo ótico)	1
	Mielite transversa	
Renal	Clearence de creatinina estimada ou medida < 50%	1
	Proteinúria ≥ 3,5g/24h	1
	Insuficiência renal terminal (diálise ou transplante)	3
Pulmonar	Hipertensão pulmonar	1
	Fibrose pulmonar (clínica e Rx)	1
	<i>Schrinkings lungs</i> (Rx)	1
	Fibrose pleural (Rx)	1
	Enfarte pulmonar (Rx) ou ressecção não devida a neoplasia	1
Cardiovascular	<i>Angor ou by-pass</i> coronário	1
	Enfarte do miocárdio (score 2 se > 1x)	1 2
	Cardiomiopatia (disfunção ventricular com tradução clínica)	1
	Doença valvular (sopro sistólico ou diastólico >3/6)	1
	Pericardite com duração superior a 6 meses ou pericardectomia	1
Vasos periféricos	Claudicação com duração superior a 6 meses	1
	Perda de substância menor (pulpas digitais)	1
	Perda de substância maior (dedo/membro) (score 2 se > 1 local)	1 2
	Trombose venosa com tumefação, ulceração ou estase venosa	1
Gastrointestinal	Enfarte GI ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula, qualquer que seja a causa (score 2 se > 1 local)	1 2
	Insuficiência mesentérica	1
	Peritonite crônica	1
	Estenose esofágica ou cirurgia do trato GI superior	1
	Pancreatite crônica (Insuficiência pancreática exócrina ou falso cisto)	1
Músculo-Esqueléticas	Atrofia ou fraqueza muscular	1
	Artrite deformante ou erosiva	1
	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral	1
	Necrose avascular (score 2 se > 1 local)	1 2
	Osteomielite	1
	Ruptura de tendão	1

Pele	Alopecia crônica cicatricial	1
	Cicatriz extensa ou paniculite excetuando couro cabeludo e polpas digitais	1
	Ulceração cutânea (não devido a trombose) por mais de 6 meses	1
Insuficiência gonadal prematura	< 40 anos	1
Diabetes	Independente da terapêutica	1
Neoplasia	Exclui displasia (score 2 se > 1 local)	1 2
Total:		