

Dislipidemia e Aterosclerose no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Dyslipidaemia and Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus

Seleção de artigos e comentários feitos por

Júlio César Sachet⁽¹⁾ e Eduardo Ferreira Borba Neto⁽²⁾

A dislipidemia, a aterosclerose e o conseqüente desenvolvimento de doenças cardiovasculares no lúpus têm sido alvo de muitas publicações por parte da comunidade científica, interessada em estudar os mecanismos responsáveis pelo seu surgimento. Este interesse provém da prática clínica, pois, com a melhora da sobrevida, passamos a assistir ao desenvolvimento precoce de tais manifestações. Desta forma, impõe-se a necessidade de conhecer seu mecanismo de desenvolvimento, os fatores de risco envolvidos e o impacto das medidas terapêuticas para que possamos otimizar o manejo destes pacientes. Esta seleção de artigos tenta mostrar a complexidade e a importância do tema para o reumatologista, responsável pelo acompanhamento desses pacientes.

Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimburger M, et al. *Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus* (Fatores de risco para doenças cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico). *Circulation* 2001;104(16):1887-93. Instituição: Department of Medicine, Karolinska Hospital, Stockolm, Suécia.

Trata-se de um estudo caso-controle que objetivou avaliar a prevalência dos diferentes fatores de risco tradicionais e não-tradicionais em um grupo de 26 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doença cardiovascular manifesta (infarto do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral tromboembólico ou claudicação intermitente de membros inferiores) comparados com outros pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a controles normais. Todos os eventos arteriais foram devidamente documentados, tendo-se o cuidado de afastar outras causas para tais manifestações, como vasculite, por exemplo. Houve grande similaridade entre os grupos de pacientes com relação aos órgãos acometidos e à duração de doença, porém o grupo com doença cardiovascular recebeu maior dose cumulativa de corticóide. Não foi observada nenhuma diferença entre os três grupos quanto aos níveis de pressão arterial, ao hábito de fumar, ao índice de massa corpórea ou prevalência de diabetes melito. A dislipidemia (elevação

de triglicerídios e diminuição dos níveis de HDL) foi mais comum no grupo de pacientes com doença arterial do que no grupo LES-controle e em normais, não se observando diferença em relação à LDL. Por meio da avaliação da espessura da íntima e da camada média das artérias carótidas, foi constatado que pacientes com LES e doença cardiovascular apresentavam espessamento estatisticamente significativo em relação aos outros dois grupos. Com relação aos fatores de risco não-tradicionais, os valores de VHS, proteína C reativa, anticoagulante lúpico e homocisteína plasmática foram significativamente maiores nos pacientes com LES e doença cardiovascular se comparados ao grupo LES-controle. Como conclusão, este estudo identificou uma grande variedade de fatores de risco não-tradicionais que, associados à dislipidemia, podem predizer subgrupos com maior risco para desenvolver doenças cardiovasculares, evidências estas que devem ser melhor avaliadas em estudos prospectivos.

1. R. Sachet JC, - n. o. R. Sachet JC, n. o. C. n. n. n. o. o. ().
2. é o n. o. n. R. Sachet JC, n. o. C. n. .

Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. *Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus* (Os fatores de risco tradicionais de Framingham falham em prever a aterosclerose acelerada que ocorre no lúpus eritematoso sistêmico). *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2331-7. Instituição: University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

Tendo em vista o aparecimento cada vez mais frequente de doenças cardiovasculares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) associadas a processo aterosclerótico precoce e de rápida evolução, estes autores realizaram um estudo visando à quantificação da participação dos fatores de risco tradicionais na gênese deste processo, uma vez que os estudos relativos ao tema até aquela data não haviam adequadamente resolvido a questão. Basearam-se na revisão retrospectiva de eventos cardiovasculares em pacientes com LES seguidos prospectivamente em dois centros (desde 1977 no Hospital Geral de Montreal e 1983 no Hospital Notre-Dame), excluindo-se aqueles que apresentavam eventos cardiovasculares (angina, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitório, miocardiopatia isquêmica) prévios à primeira consulta naqueles serviços, tornando a amostra comparável aos participantes do estudo

de Framingham que estavam assintomáticos na visita basal. Os eventos cardiovasculares foram revistos até dezembro de 1996, exceto em caso de morte ou perda de seguimento. Dos 296 pacientes analisados, 33 sofreram evento cardiovascular prévio ao primeiro registro, sendo então excluídos da análise. Durante o período de acompanhamento (média de 8,6 anos), 34 pacientes sofreram eventos coronarianos e 16 evoluíram com acidente vascular cerebral. Após controle para os fatores de risco tradicionais na visita basal, houve um aumento no risco relativo de 10 vezes para infarto não-fatal e 7,9 para acidente vascular cerebral, provavelmente envolvendo eventos da doença de base ou do seu tratamento. Além disso, os erros implícitos nesse tipo de estudo retrospectivo de prontuários não permitem avaliar o efeito de outros fatores não mensurados, tais como o grau de atividade física ou a presença de obesidade.

Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C: *Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus – evidence of increased oxidative stress and dyslipidaemia* (Risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico – evidências para o papel do estresse oxidativo e dislipidemia). *Rheumatology* 2003;42(6):758-62. Instituição: University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido.

Uma vez que os fatores de risco tradicionais não explicam totalmente a grande incidência de doença aterosclerótica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, sobretudo o papel de processos oxidativos (principalmente da fração LDL) e inflamatórios como possíveis colaboradores para o desenvolvimento e a amplificação do processo de formação das placas ateroscleróticas. Este estudo *crossover* se propôs a analisar o perfil das subfrações de LDL e de marcadores do estresse oxidativo, correlacionando-os com os níveis de proteína C reativa, de colesterol total e triglicerídeos. Foram selecionadas 53 pacientes caucasianas com LES pareadas a controles saudáveis.

Os níveis de colesterol total e triglicerídeos foram significativamente maiores em pacientes com LES do que em controles. Além disso, encontrou-se uma elevada proporção de partículas de LDL de maior densidade (potencialmente aterogênicas) em pacientes com LES associada à diminuição da capacidade antioxidante e à elevação de lipídios oxidados, juntamente com níveis aumentados de proteína C reativa. Desta forma estabeleceu-se uma correlação de atividade inflamatória com um perfil lipídico pró-aterogênico, abrindo nova linha para pesquisa acerca do efeito protetor de drogas como os antimaláricos e as estatinas.

Salmon JE, Roman MJ. *Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management* (Aterosclerose acelerada no lúpus eritematoso sistêmico: implicações para o tratamento do paciente). *Curr Opin Rheum* 2001;13(5):341-4. Instituição: Hospital for Special Surgery, Nova York, EUA.

Trata-se de uma revisão dos estudos publicados até essa data acerca da avaliação dos fatores de risco envolvidos na gênese da doença aterosclerótica no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Os autores ressaltam o grande risco relativo (50 vezes) para a ocorrência de infarto do miocárdio em pacientes com lúpus se comparados à população normal. Além disso, enfatizam que a participação dos fatores de risco tradicionais (idade, tabagismo, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e obesidade) é apenas parcial na iniciação e perpetuação da aterosclerose, de tal forma que fatores ligados à própria doença ou ao seu tratamento estariam também implicados em tais manifestações. Com relação à participação dos corticosteróides, seu papel ainda não está bem

definido. É sabido que estas drogas potencializam o papel de fatores de risco tradicionais, mas alguns estudos apontam que os pacientes com lúpus e doença aterosclerótica tenderam a usar menor dose cumulativa de corticosteróides e imunossupressores, sugerindo uma associação negativa entre terapia antiinflamatória e aterosclerose acelerada. Como conclusão, os autores ressaltam que dada a elevada prevalência de aterosclerose acelerada em pacientes com lúpus, esta não está sendo adequadamente reconhecida entre os reumatologistas e uma abordagem mais agressiva na redução de fatores de risco deveria ser implementada aos moldes das rigorosas recomendações da *American Heart Association* para a prevenção de doença cardiovascular no diabetes.

Sun SS, Shiau YC, Tsai SC, Lin CC, Kao A, Lee CC. *The role of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) in the detection of cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus patients with non-specific chest complaints* (O papel do SPECT miocárdico na detecção do envolvimento cardiovascular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com queixas torácicas inespecíficas). *Rheumatology* 2001;40(10):1106-11. Instituição: China Medicine College Hospital, Taichung, Taiwan.

Apesar de a frequência de doença arterial coronariana clinicamente manifesta ser em torno de 6% em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, vários estudos têm demonstrado que o envolvimento subclínico é muito maior. Desta maneira, impõe-se a busca de modalidades não-invasivas para o diagnóstico precoce de doenças cardiovasculares. Este estudo empregou o SPECT com sestamibi (em repouso e após infusão de dipiridamol) como forma de se avaliar a perfusão coronariana em 33 pacientes com LES relatando queixas inespecíficas, tais como dispnéia, palpitações e dor torácica atípica. Os resultados deste grupo foram comparados a 28 pacientes com LES assintomáticos e a 24 controles saudáveis. Anormalidades de perfusão foram

detectadas em 27 pacientes com queixas inespecíficas (sendo 15 com déficit perfusional reversível), correspondendo a 82% da amostra. No grupo de pacientes sem queixa clínica, encontrou-se alteração em 43% destes, ao passo que em nenhum paciente do grupo-controle saudável foi evidenciada qualquer anormalidade. Tal elevada incidência de anormalidades encontrou correspondência em estudos prévios em pacientes assintomáticos. Como conclusão, os autores ressaltam que o SPECT seria útil para a detecção precoce de doença coronariana em pacientes com LES, porém não se sabe ainda se os pacientes com esses defeitos de perfusão estão em risco para futuros eventos cardíacos, objetivo para futuros estudos.

Bruce IA, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. *Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. II. Predictive factors for perfusion abnormalities* (Estudo da perfusão miocárdica através da tomografia computadorizada com emissão de fótons em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico. II. Fatores preditivos para anormalidades de perfusão). *J Rheum* 2003;30(2):288-91. Instituição: University of Toronto Lupus Clinic, Toronto, Ontário, Canadá.

Trata-se da continuação de um trabalho do mesmo grupo publicado em 2000, que objetivou avaliar a frequência de doença arterial coronariana subclínica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico por meio do estudo perfusional

com SPECT. Naquela ocasião foi observado que a incidência de doença arterial coronariana subclínica ficava em torno de 40% da amostra. Este estudo atual se propôs a identificar os fatores associados com anormalidades na perfusão

miocárdica em pacientes com LES sem história prévia de doença coronariana, analisando dados demográficos, achados clínicos e laboratoriais, modalidades terapêuticas e fatores de risco tradicionais para coronariopatia. Foram estudados 129 pacientes com idade média de 44,8 anos, dos quais 49 apresentaram déficits perfusionais (38%). A maioria dos pacientes que apresentaram anormalidades tinha doença de um vaso (38 pacientes). A comparação entre as pacientes com anormalidades perfusionais com o grupo de perfusão normal não encontrou diferença estatisticamente

significativa com relação à idade do diagnóstico, duração de doença, envolvimento de órgãos específicos, parâmetros sorológicos e dose total de corticosteróide. Entretanto, quando se analisaram os fatores de risco tradicionais para coronariopatia observou-se que os pacientes com *deficit* perfusional apresentavam maior frequência de hipertensão arterial ($p = 0,05$) e dislipidemia (especialmente a relação colesterol total/HDL), ressaltando-se a necessidade de identificação e intervenção precoces a fim de prevenir a expressão clínica de doenças cardiovasculares.

Al-Herz A, Enswortg S, Shojanian K, Esdaile JM. *Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus* (Levantamento dos fatores de risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico). *J Rheum* 2003;30(3):493-6. Instituição: University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

Este estudo retrospectivo se propôs a identificar se os reumatologistas envolvidos no tratamento de pacientes com lúpus pesquisavam a existência de fatores de risco tradicionais na prática diária. Foram então revistos os prontuários de 183 pacientes (seguidos por pelo menos seis meses) de um serviço universitário (33% do total de pacientes) e cinco clínicas privadas em Vancouver (Canadá) buscando-se o registro de: hiperlipidemia, hipertensão, diabetes, tabagismo, história familiar para coronariopatia, hiper-homocisteinemia, anticorpos antifosfolípidos, menopausa, obesidade e síndrome nefrótica. O que se encontrou é que somente 31% dos pacientes tinham pelo menos uma dosagem de colesterol, prática esta adotada com maior frequência

no serviço universitário (62% versus 15%). Ressalta-se que o seguimento médio da amostra foi de 4,5 anos. Na visita subsequente à realização da dosagem de colesterol observou-se que, dos 31 pacientes com dislipidemia, só foi registrada alguma atitude (orientação dietética, encaminhamento para outro especialista) em menos de um terço deles. Dos outros 9 fatores de risco, uma média de 4 foi registrada no prontuário, procedimento mais comum no serviço universitário (7 fatores registrados versus 3). Em resumo, apesar das limitações de estudos retrospectivos de prontuários, chegou-se à conclusão de que a busca por fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares ainda deixa muito a desejar.

Formiga F, Meco JF, Pinto X, Moga I, Pujol R. *Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients* (Níveis de lípidos e lipoproteínas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico na pré-menopausa). *Lupus* 2001;10:359-63. Instituição: Internal Medicine Service, Bellvitge Hospital, Barcelona, Espanha.

Estes autores estudaram a prevalência de dislipoproteïnemia analisando as variáveis clínicas associadas com esta alteração em uma amostra de 53 pacientes com lúpus na pré-menopausa. Como principais critérios de exclusão estavam: doença tireoidiana, diabetes, amenorréia, uso de contraceptivos, síndrome nefrótica e insuficiência renal. Um grupo-controle de 45 mulheres saudáveis na pré-menopausa pareadas em idade, altura e peso foi utilizado para comparar a prevalência de alterações lipídicas. Em 29 pacientes (55%) e 14 controles (30%) foi encontrada dislipidemia ($p = 0,03$), principalmente elevação de colesterol

total, LDL, apo-B e triglicéridios, assim como diminuição de HDL. Neste estudo não se encontrou relação entre os parâmetros lipídicos e a idade dos pacientes, assim como em relação à duração de doença e o SLEDAI no dia da coleta. Com relação à cloroquina, encontrou-se uma tendência a menores níveis de colesterol total em pacientes tomando a droga, porém não houve significância estatística. Após análise multivariada, o tratamento com corticosteróides e a proteinúria estavam associados com a dislipoproteïnemia, ressaltando-se sua importância na gênese das alterações lipídicas.

Borba EF, Bonfá E. *Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy.* (Efeito a longo prazo do difosfato de cloroquina em pacientes lúpicos com e sem corticosteróide). *J Rheum* 2001;28(4):780-5. Instituição: Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Com base em evidências prévias que apontam para um possível papel benéfico dos antimaláricos em relação às alterações lipídicas comumente observadas no lúpus eritematoso sistêmico, foi desenvolvido este estudo destinado a avaliar as frações lipídicas em pacientes tomando difosfato de cloroquina com e sem corticosteróides. Foram selecionadas 60 pacientes do sexo feminino com doença inativa (SLEDAI menor ou igual a 4), as quais não deveriam possuir condições como diabetes, disfunção tireoidiana, menopausa, irregularidades menstruais e hepatopatia. Além disso, não deveriam estar em uso de qualquer outra droga que afetasse o metabolismo de lípidos, como diuréticos, anticonvulsivantes e betabloqueadores. Foram selecionadas 30 controles saudáveis para comparação. As pacientes foram divididas

nos seguintes grupos: cloroquina somente (250 mg diariamente), prednisona somente (dose < 15 mg), cloroquina + prednisona e pacientes sem tratamento. Como principal resultado, o grupo em uso de cloroquina apresentava níveis significativamente maiores de HDL-colesterol se comparado ao grupo sem tratamento e semelhantes aos valores encontrados nos controles normais. Além disso, foi observada uma elevação de HDL e redução de triglicerídios no grupo cloroquina + prednisona se comparado ao grupo com prednisona somente ($p < 0,05$). A conclusão final é de que o uso de cloroquina tem efeitos favoráveis em relação às alterações lipídicas encontradas no lúpus, devendo ser desenvolvidos estudos para avaliar se isto levará a uma redução na incidência de doença arterial coronariana.

Shah M, Kavanaugh A, Coyle Y, Adams-Huet B, Lipsky P. *Effect of a culturally sensitive cholesterol lowering diet program on lipid and lipoproteins, body weight, nutrient intakes, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus.* (Efeito de um programa de dieta para redução de colesterol sobre lípidos e lipoproteínas, peso corporal, ingestão de nutrientes e qualidade de vida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico). *J Rheum* 2002;29(10):2122-8. Instituição: University of Texas at Southwestern Medical Center, Dallas, EUA.

Os pacientes com lúpus frequentemente apresentam alterações de lípidos plasmáticos consideradas pró-aterogênicas, quais sejam: elevação de colesterol total, LDL e triglicerídios, somados à redução de HDL. Sabe-se que, entre os fatores associados à elevação de LDL, a ingestão de gorduras saturadas tem papel importante, havendo evidências quanto a uma maior ingestão destes lípidos na dieta por parte de pacientes com lúpus se comparados à população geral. Desse modo, foi desenvolvido um programa de dieta adaptada à origem étnica com apoio comportamental incluindo-o em um estudo randomizado acerca do seu impacto em pacientes com lúpus. Dezesesseis pacientes foram randomizados em dois grupos: um sofrendo intervenção dietética e outro controle. A duração programada foi de 12 semanas com sessões semanais de aconselhamento durante

as seis primeiras semanas. No início do estudo, o peso corporal e os níveis de lípidos não diferiram entre os grupos (média de colesterol total no grupo dieta de 222 mg/dl e de 136 mg/dl para LDL). Durante o acompanhamento, notou-se que houve boa aceitação da dieta com real modificação dos hábitos alimentares. Entretanto, ao final do estudo, houve modesta redução dos níveis de colesterol total no grupo em dieta (222 mg/dl para 210 mg/dl), enquanto os de LDL praticamente não se modificaram (136 mg/dl para 134 mg/dl). Além disso, os níveis de HDL sofreram redução (não estatisticamente significativa) de 55,6 mg/dl para 53,3 mg/dl. Os autores concluem que seria necessário um período de observação maior para ter-se melhor idéia dos efeitos que um programa de dieta teria sobre os níveis de lípidos em pacientes com LES.