

DOENÇA CORONÁRIA ISQUÊMICA EM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

Emilia Inoue Sato – Professora Titular da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo.

Elaine M. Sella - Pós-graduanda – Universidade Federal de São Paulo

INTRODUÇÃO

O conceito de lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem mudado de doença rara e rapidamente fatal para condição mais comum e benigna, compatível com expectativa de vida e capacidade de trabalho praticamente normais. Seu prognóstico tem melhorado nos últimos 40 anos, pela identificação precoce da doença, aprimoramento das técnicas laboratoriais, introdução de modalidades terapêuticas efetivas para seu controle (corticosteróides, antimaláricos e imunossuppressores) e avanço das intervenções terapêuticas gerais (anti-hipertensivos, antimicrobianos e hemodiálise).

A melhora da sobrevida no LES está relacionada com a alteração dos padrões de mortalidade e tem despertado a atenção de pesquisadores de diversos centros, nas últimas décadas. Estudos iniciais mostravam índices de sobrevida inferiores a 50% em 5 anos e trabalhos com dados populacionais referentes aos últimos 30 anos, realizados em países desenvolvidos, referem sobrevida de 91 a 97% em 5 anos, 76 a 93% em 10 anos, 64 a 83% em 15 anos e 53 a 68% em 20 anos. (SWAAK *et al.*, 1989; PISTINER *et al.*, 1991; ABU-SHAKRA *et al.*, 1995a; JACOBSEN *et al.*, 1999). As diferenças das análises populacionais poderiam ser explicadas pelas diferenças na gravidade da doença, na imunogenética, nas características geográficas ou à falta de uniformidade de estudos estatísticos.

Baseado na observação da melhora dos índices de sobrevida da doença nos primeiros 5 anos de evolução e do relato do aumento da incidência de aterosclerose em estágios mais tardios do LES, Urowitz *et al.*, em 1976, descreveu o padrão bimodal de mortalidade no LES. Estes autores observaram que entre 81 pacientes acompanhados no seu serviço, 11 haviam falecido. Destes, seis pacientes haviam falecido no primeiro ano após o diagnóstico, apresentando doença ativa (clínica e sorológica), em uso de altas doses de corticosteróide, e, a maioria apresentava infecção associada. Os outros 5 pacientes tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM), após evolução média de 8 anos, sendo que apenas 1 paciente apresentava LES em atividade. Os autores concluíram que as mortes mais precoces seriam decorrentes de atividade da doença e/ou infecção intercorrente, e, numa fase tardia, seria atribuída à doença cardiovascular aterosclerótica e IAM, sem atividade clínica do LES.

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA EM LES

Embora a etiologia e a fisiopatologia da aterosclerose prematura em LES sejam pouco compreendidas, sua epidemiologia é bem documentada. Durante a década de 60 alguns autores relataram freqüências de angina em torno de 4% e de IAM em 3% a 7% em pacientes com LES. Até a década de 80 a doença arterial coronária (DAC) em pacientes com LES era pouco conhecida, havendo apenas relatos de casos de pacientes jovens que apresentaram IAM, muitos dos quais com evolução fatal. (BONFIGLIO *et al.*, 1972; JENSEN & SIGURD, *et al.*, 1973; TSAKRAKLIDES *et al.*, 1974; MELLER *et al.*, 1975) .

As publicações subseqüentes a respeito das causas de óbito em LES confirmaram a distribuição bimodal de mortalidade e enfatizaram a importância da DAC no curso clínico mais tardio da doença. Estudos de autópsia confirmaram a existência de DAC em mulheres jovens, demonstrando o estreitamento das artérias coronárias secundário ao processo de aterosclerose.

Bulkley & Roberts (1975) realizaram observações necroscópicas em 36 pacientes com LES tratados com doses variáveis de corticosteróide. Em 8 dos 18 pacientes (42%) que receberam corticosteróides por mais de 1 ano, o lúmen de, pelo menos, 1 dos 3 grupos de artérias coronárias apresentavam estreitamento superior a 50%, devido a placas ateroscleróticas. Os 17 pacientes que utilizaram a medicação por menos de 1 ano não apresentavam lesões coronárias. Dos pacientes com aterosclerose coronária e antecedente de corticoterapia prolongada, 75% eram do sexo feminino e a média de idade na época do óbito foi de 36 anos (variando de 24 a 45 anos). IAM foi a causa primária da morte em 50% desses pacientes.

Haider & Roberts, em 1981, em estudo necroscópico de 22 pacientes (21 mulheres, entre 16 e 37 anos, sem antecedentes pessoais e familiares de eventos cardiovasculares) observaram estreitamento arterial coronário por placas ateroscleróticas mais grave e extenso quando comparado ao grupo controle. O subgrupo de 10 pacientes com 76 a 100% de estreitamento luminal apresentou maiores níveis séricos de colesterol total e de pressão arterial, quando comparado ao subgrupo com aterosclerose menos grave e ao grupo controle.

FUKUMOTO *et al.*, em 1987, sugeriram que o processo inflamatório vascular do LES fosse fator promotor de aterosclerose coronária. Os autores examinaram as artérias coronárias de 50 pacientes com LES (idade variando de 16 a 67 anos) e as compararam com controles pareados pela idade. A íntima das artérias coronárias das pacientes apresentavam espessamento significativamente maior que das controles. O valor médio de espessamento intimal nos pacientes sem corticoterapia foi maior que nos pacientes tratados com corticosteróide. A dosagem ou a duração da corticoterapia não influenciaram o índice de espessamento intimal.

Nas duas últimas décadas, a aterosclerose vem sendo abordada como importante fator de morbidade em LES. A doença cardiovascular secundária ao processo de aterosclerose prematura é reconhecida e estudada em muitos centros. Angina é relatada em 4 a 12%; IAM em 3 a 16% e morte súbita em 8% de pacientes

com LES. (ABU-SHAKRA *et al.*,1995a, MANZI *et al.*, 1997; GLADMAN & UROWITZ, 1987; JONSSON *et al.*, 1989; BADUI *et al.*, 1985%, ROSNER *et al.*, 1982; PETRI *et al.*, 1992; STURFELT *et al.*, 1992; WARD *et al.*, 1995b; JACOBSEN *et al.*, 1999).

Várias publicações revelaram índices crescentes de eventos cardiovasculares como causas de óbito em pacientes com LES. Considerando-se apenas IAM como causa primária de mortalidade em LES, as frequências variam de 3% (ROSNER *et al.*, 1982), 9% (WARD *et al.*, 1995b), 10% (ABU-SHAKRA *et al.*, 1995a; JACOBSEN *et al.*, 1999), 16% (RUBIN *et al.*, 1985), 33% (JONSSON *et al.*, 1989) a 36% (UROWITZ, 1976).

A análise sistemática das causas de óbito e o estudo dos pacientes conforme o padrão bimodal de mortalidade foram descritos por Rubin *et al.* (1985). Dos 417 pacientes em seguimento, 51 faleceram e 27 destes foram submetidos à autópsia. O autor dividiu o grupo de 51 pacientes em 3 subgrupos distintos : I (21 pacientes) com diagnóstico de LES \leq 2 anos, II (n=9) com tempo de diagnóstico >2 e \leq 5 anos e subgrupo III (n=21) $>$ 5 anos. Do subgrupo I, 20 pacientes apresentavam atividade do LES no momento do óbito e esta foi responsável por 52% dessas mortes. Infecção foi contribuinte para as mortes em 43%. No subgrupo II infecção e atividade de doença foram responsáveis pelo óbito em 33%. Em 3 pacientes (33%) com doença não ativa, a causa primária dos óbitos foi IAM. No subgrupo III IAM, ou morte súbita, foram responsáveis pela morte de 6 pacientes (29%) e a infecção de 2 casos (9%). Onze (41%) dos 27 pacientes submetidos à autópsias apresentavam aterosclerose moderada a grave em artérias coronárias e aorta, 7 (64%) dos quais com diagnóstico de LES há mais de 2 anos.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A DOENÇA ATEROSCLERÓTICA EM PACIENTES COM LES

Vários estudos descreveram diferentes fatores de risco associados ao espectro morbidade e mortalidade do LES, fazendo comparações entre os

subgrupos de pacientes com e sem aterosclerose, com o intuito de definir fatores prognósticos ou riscos de eventos cardiovasculares.

Gladman & Urowitz (1987) analisaram 45 pacientes com aterosclerose que se manifestou como angina, IAM ou ambos (8,9%) de um grupo de 507 pacientes. A média de idade no início do LES foi de 43 anos (9 a 68 anos) e a média de idade por ocasião do diagnóstico de aterosclerose foi de 48 anos (25 a 73 anos). Ao serem comparados com os pacientes sem aterosclerose, os 45 pacientes apresentaram maior frequência de pericardite, miocardite, falência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

Em 1989, Jonsson *et al.*, em estudo de 86 pacientes, compararam os casos que apresentaram IAM (12%) com o grupo de pacientes sem eventos cardiovasculares. A duração da doença (19,5 anos versus 6,5 anos) e o período de corticoterapia (81% versus 46% do tempo de observação em uso de corticosteróide) foram associados à doença coronária. O risco de IAM no grupo dos 86 pacientes avaliados (84% de mulheres) foi 9 vezes maior que o da população geral pareada por idade.

Petri *et al.* (1992a) relataram a prevalência de 8,3% de eventos cardiovasculares como angina, IAM ou morte súbita (19 pacientes) num grupo de 229 pacientes em seguimento. Dos 10 óbitos, 3 (30%) foram atribuídos a esses eventos. A comparação desses pacientes com o grupo sem eventos cardiovasculares revelou diferenças quanto à idade mais tardia do diagnóstico de LES (37,1 anos versus 28,9 anos), longa duração da doença (12,3 versus 8,1 anos), longo tempo de uso de prednisona (14,3 anos versus 7,2 anos), nível sérico elevado de CT (271,2 mg/dL versus 214 mg/dL), história de HAS e uso de medicações anti-hipertensivas e obesidade.

Abu-Shakra *et al.* (1995a), no seguimento de 665 pacientes observaram que 25% das causas de morte foram devidos ao IAM, acidente vascular cerebral (AVC), falência cardíaca congestiva ou morte súbita. Dezessete por cento dos pacientes,

com menos de 5 anos de LES, e 30% daqueles, com mais de 5 anos de doença, tiveram eventos cardio e cerebrovasculares agudos como causas primárias dos óbitos. A aterosclerose foi o maior fator contribuinte para a mortalidade. Das 40 autópsias realizadas, 21 (54%) mostraram aterosclerose moderada a grave de artérias coronárias, renais e/ou cerebrais.

Manzi *et al.* (1997) estratificaram os eventos cardiovasculares definidos por IAM e angina em 498 mulheres com LES, considerando faixa etária e tipo de evento, e os compararam com 2.208 mulheres sem LES, do estudo de Framingham, no período de 14 anos do estudo. As pacientes de 35 a 44 anos apresentaram risco 52 vezes maior de terem eventos cardiovasculares do que as mulheres controles pareadas pela faixa etária. A média de idade das 33 pacientes na época do evento cardíaco foi de 48 anos. Em contraste com a população geral, 67% destas tinham idade inferior a 55 anos. Quando se comparou grupo de mulheres com LES com e sem eventos cardiovasculares, observou-se que o diagnóstico de LES em idade mais avançada (39 anos versus 34 anos), maior tempo de doença (13 anos versus 10 anos), corticoterapia prolongada (11 anos versus 7 anos), hipercolesterolemia (18% versus 4%) e menopausa (48% versus 29%) foram as variáveis que mostraram associação estatisticamente significantes com eventos cardiovasculares.

O exame subsidiário ideal para o diagnóstico precoce de doença aterosclerótica ainda não está estabelecido. Ultrassonografia de carótidas para detecção de placas ateromatosas (MANZI *et al* 1999), cintilografia miocárdica (SATO *et al* 2000) e uso de ultrassonografia de alta resolução para medidas de diâmetro arterial e estudo da reatividade vascular induzida por aumento de fluxo (SATO *et al* 1999) são alguns dos métodos que tentam fazer diagnóstico precoce da alteração vascular secundária à aterosclerose.

Em razão do maior risco de doença coronária em mulheres com LES, médicos que tratam destas pacientes devem ter uma especial preocupação com o controle dos fatores que possam contribuir para o desenvolvimento da doença

aterosclerótica. Orientações gerais, não tem custo adicional no tratamento e podem ser muito benéficas, mas, para que sejam eficazes, deve ter adesão das pacientes. Para isso, deve-se fazer conscientização dos riscos associados a estes fatores e salientar seus benefícios.

A orientação dietética é muito importante, enfatizando a alimentação balanceada, com menor teor de gordura de origem animal, rico em cálcio e quando necessário, com menos calorias. Deve-se evitar a obesidade, estimular a atividade física regular e evitar o fumo. Deve-se utilizar a menor dose efetiva de corticoesteróides, associando antimaláricos para reduzir necessidade de corticoesteróides (Meinão et al, 1995) ou imunossupressores quando houver necessidade de uso de altas doses de corticoesteróides por tempo prolongado. O controle rigoroso dos níveis de colesterol e da hipertensão arterial também deve ser uma preocupação constante. A segurança da reposição hormonal em mulheres com LES ainda não está definida em estudos controlados, mas, há tendência de se permitir o uso de hormônios em mulheres com LES fora de atividade, sem anticorpos anticardiolipina e sem antecedentes de trombose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABU-SHAKRA, M.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D. ; GOUGH, J. - Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. **J. Rheumatol.**, **22** : 1259-1264, 1995a.
- 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.
- BULKLEY, B. H. & ROBERTS, W. C. - The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. **Am. J. Med.**, **58** : 243-264, 1975.
- FUKUMOTO, S.; TSUMAGARI, T.; KINJO, M; TANAKA, K. - Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus at autopsy. **Acta Pathol. Jpn.**, **37** : 1-9, 1987.
- GLADMAN, D. D. & UROWITZ, M. B. - Morbidity in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **14 (suppl 13)** : 223-226, 1987.
- HAIDER, Y. S. & ROBERTS, W. C. - Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. Quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. **Am. J. Med.**, **70** : 775-781, 1981.
- JACOBSEN, S.; PETERSEN, J.; ULLMAN, S.; JUNKER, P.; VOSS, A.; RASMUSSEN, J. M.; TARP, U.; POULSEN, L.H. (OUTROS) - Mortality and cause of death of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, **28** : 75-80, 1999.
- JENSEN, G. & SIGURD, B. - Systemic lupus erythematosus and acute myocardial infarction. **Chest**, **64** : 1653-654, 1973.
- KONG, T. Q.; KELLUM, R. E.; HASERICK, J. R. - Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. A correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. **Circulation**, **26** : 7-11, 1962.
- MANZI S , SELZER F, SUTTON-TYRRELLK et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, **42**: 51-60, 1999.
- MANZI, S.; MEILAHN, E. N.; RAIRIE, J. E.; CONTE, C. G.; MEDSGER Jr., T. A.; McWILLIAMS, L. J.; D'AGOSTINO, R. B.; KULLER, L. H. - Age-specific incidence rates of mtocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the Framingham study. **Am. J. Epidemiol.**, **145** : 408-415, 1997.
- MEINÃO IM, SATO EI, ANDRADE LE, FERRAZ MB & ATRA E. Controlled trial with choroquine diphosphate in SLE. **Lupus** **5**:237-241, 1996

MELLER, J.; CONDE, C. A.; DEPPISCH, L. M.; DONOSO, E.; DACK, S. - Myocardial infarction due to coronary atherosclerosis in three young adults with systemic lupus erythematosus. **Am. Coll. Cardiol.**, **35** : 309-314, 1975.

PETRI, M.; PEREZ-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.

PISTINER, M.; WALLACE, D. J.; NESSIM, S.; METZGER, A. L.; KLINENBERG, J. R. - Lupus erythematosus in the 1980s : a survey of 570 patients. **Semin. Arthritis Rheum.**, **21** : 55-64, 1991.

ROSNER, S.; GINZLER, E. M.; DIAMOND, H. S. et al - A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. **Arthritis Rheum.**, **25** : 612-617, 1982.

RUBIN, L. A.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D. - Mortality in systemic lupus erythematosus : the bimodal pattern revisited. **Q. J. Med.**, **55** : 87-98, 1985.

SATO EI, SELLA EMC, LEITE W, OLIVEIRA J, BARBIERI A. Evaluation of systemic lupus erythematosus patients and risk factors for ischemic coronary disease with technetium-99m Sesta MIBI myocardial perfusion imaging – SPECT. **Arthritis Rheum.** **43(9)**: S246, 2000

SATO EI, LIMA DSN, MIRANDA F, HATTA F, CORREA W. Endotelial function in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis Rheum****42**: 1999

STURFELT, G.; ESKILSSON, J; NIVED, O.; TRUEDSSON, L.; VALIND, S. - Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. **Medicine**, **71** : 216-223, 1992.

SWAAK, A. J. G.; NOSSENT, J. C.; BRONSVELD, W.; VAN ROOYEN, A.; NIEUWENHUYNS, E. J.; THEUNIS, L.; SMEENK, R. J. T. - Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival : Dutch experience with 110 patients studied prospectively. **Ann. Rheum. Dis.**, **48** : 447-454, 1989.

TSAKRAKLIDES, V. G.; BLIEDEN, L. C.; EDWARDS, J. E. - Coronary atherosclerosis and myocardial associated with systemic lupus erythematosus. **Am. Heart J.**, **87**: 637-641, 1974.

URAMOTO, K. M.; MICHET JR., C. J.; THUMBOO, J.; SUNKU, J.; O'FALLON, W. M.; GABRIEL, S. E. - Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950 - 1992. **Arthritis Rheum.**, **42** : 46-50, 1999.

UROWITZ, M. B. & GLADMAN, D. D. - Late mortality in systemic lupus erythematosus - "the price we pay for control". **J. Rheumatol.**, **7** : 412-416, 1980.

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

UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D.; ABU-SHAKRA, M.; FAREWELL, V. T. - Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. **J. Rheumatol.**, **24** : 1061-1065, 1997.

WARD, M. M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. - Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. **Arthritis Rheum.**, **38** : 1492-1499, 1995b.

WARD, M. M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. - Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. **Arthritis Rheum.**, **38** : 274-283, 1995a.