

## PERFIL DE RISCO CARDIOVASCULAR NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM LES

Cátia Duarte,\* Maura Couto,\* Cláudia Vaz,\* Luís Inês,\*\* Armando Malcata\*\*\*

### Resumo

Os doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) apresentam um risco aumentado de aterosclerose e de eventos cardiovasculares, em comparação com a população geral.

**Objectivo:** Avaliar a prevalência de factores de Risco Cardiovascular (RCV) «clássicos» em doentes portugueses com LES e estimar o risco de doença cardiovascular que lhes está associado. Estimar a necessidade de instituição/optimização de medidas profiláticas.

**Material e métodos:** Foram incluídos doentes com LES consecutivamente observados na Coorte de Lúpus de Coimbra. Foram avaliados os factores de RCV «clássicos» e alguns outros associados ao LES (envolvimento renal, anticorpos antifosfolípido, terapêutica). O risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos foi estimado usando a fórmula de Framingham. A estimativa da necessidade de optimização/iniciação de medidas terapêuticas foi feita tendo em conta as *guidelines* preliminares publicadas.

**Resultados:** Foram incluídos 102 doentes, representando 62% da Coorte de Lúpus de Coimbra, (sexo feminino = 89,2%, média de idade = 39,7 anos e média de duração de doença = 8,9 anos). Destes doentes, 40,5% têm peso excessivo, 72,5% hábitos sedentários e 11,8% hábitos tabágicos. A prevalência de hipertensão arterial e de dislipidémia é de 40,2% e 32%, respectivamente. 21% dos doentes apresentam Síndrome Metabólica e 79% têm um ou mais factores de RCV «clássicos». Tomavam prednisolona >10 mg/dia, 23,6% dos doentes. Através da aplicação da fórmula de Framingham verifi-

ca-se que 24,7% dos doentes apresenta um risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos superior a 1%.

Estimou-se que 55,8% beneficiariam de alteração dietética, 79,4% devem reforçar a prática de exercício físico, 55,9% necessitam de terapêutica anti-HTA, 52,9% de hipolipemiantes e 76,5% de antiagregação plaquetar.

**Conclusão:** À semelhança dos resultados encontrados noutros centros, a maioria dos doentes com LES apresenta pelo menos um factor de RCV clássico, modificável, não adequadamente tratado de acordo com as *guidelines standard*, ou mesmo identificado. A execução destas medidas poderá melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes com LES em Portugal.

**Palavras-Chave:** LES; Risco Cardiovascular; Terapêutica; Prevenção

### Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is associated with an increased risk of atherosclerosis and cardiovascular events, as compared to the general population.

**Objective:** To evaluate the prevalence of «traditional» cardiovascular risk factors in Portuguese SLE patients and to estimate the associated risk of cardiovascular events. To evaluate the needs for optimization of prophylactic measures to prevent cardiovascular events in these patients.

**Material and Methods:** Consecutive SLE patients followed in the Coimbra Lupus Cohort were included. Traditional cardiovascular risk factors were evaluated and risk factors associated to the disease (renal disease, anti-phospholipid antibodies, therapy) were evaluated. The 10-year cardiovascular risk was estimated using the Framingham model. Institution or optimization of therapeutic measures to control cardiovascular risk factors was evaluated according to published preliminary guidelines.

**Results:** 102 SLE patients were included (female:

\*Interno do Internato Complementar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Assistente Hospitalar de Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. Assistente de Reumatologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

\*\*\*Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

89.2%, mean age= 39.7 years old, mean disease duration=8.9 years). 40.5% are overweighted, obesity in 9.9%. 72.5% have sedentary lifestyle and 11.8% are currently smokers. 40.2% have arterial hypertension, 32% have dyslipidaemia. Metabolic syndrome was identified in 21% of patients. Of these patients, 79.05% present one or more cardiovascular classical risk factors. Were receiving more than 10 mg/day of prednisone, 23.6% of the patients. Estimated 10-year cardiovascular risk is higher than 1% in 24.7% patients.

We estimate that 55.8% of patients might benefit from dietary changes, 79.4% from increase in physical activity, 55.9% could be on anti-hypertensive medication, 52.9% on lipid lowering therapy and 76.5% on low dose aspirin anti-platelet aggregation.

**Conclusion:** Similar to findings in other academic centers, the majority of our patients have at least one modifiable, traditional cardiovascular risk factor which had not been treated adequately by standard guidelines and possibly even detected. These measures could greatly improve the long-term prognosis of SLE patients.

**Keywords:** SLE; Cardiovascular Risk; Therapy; Prevention

## Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) está associado a um risco muito aumentado de aterosclerose e de eventos cardiovasculares.<sup>1-3</sup> Em comparação com a população geral, as coortes de doentes com LES estudadas em diversos países apresentam uma taxa de eventos cardiovasculares 5 a 6 vezes mais elevada.<sup>3</sup> É particularmente surpreendente o risco nas mulheres com LES entre os 35 e 44 anos, aumentado cerca de 50 vezes.<sup>3</sup> Com a evolução do tratamento do LES, verificou-se significativa redução da mortalidade precoce, condicionada essencialmente pela actividade da doença e complicações infecciosas. Por outro lado, a doença cardiovascular (DCV) emerge como a principal causa de mortalidade a longo prazo nestes doentes.

Os factores de risco cardiovascular (RCV) «clássicos», identificados na população geral, contribuem para a DCV no LES.<sup>4,5</sup> Estes incluem factores não modificáveis (como o sexo, a idade e a história familiar de eventos cardiovasculares) e outros potencialmente modificáveis (como dislipidemia, hi-

pertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo). Foi desenvolvida uma fórmula matemática de estimativa do risco de eventos cardiovasculares no decurso dos 10 anos seguintes na população geral, em função dos factores de risco «clássicos» presentes em determinado indivíduo, a Fórmula de Framingham.<sup>6</sup>

O «*Toronto Risk Factor Study*»,<sup>7</sup> demonstrou uma maior prevalência destes factores de risco «clássicos» nos doentes com LES, em relação à população geral. Demonstrou-se também correlação entre a presença desses factores e maior RCV em coortes de doentes com LES.<sup>3,8-10</sup> A sua identificação e controlo pode, potencialmente, contribuir para uma redução significativa da DCV nos doentes com LES. Contudo, vários estudos sugerem que o RCV nos doentes com LES é 7-17 vezes superior ao justificado pelos factores de risco «clássicos» de Framingham.<sup>11-13</sup> Factores de risco adicionais como menopausa precoce, envolvimento renal, hiperhomocisteinemia, anticorpos antifosfolípido e corticoterapia foram identificados como podendo contribuir para o RCV acrescido.<sup>7</sup> O processo inflamatório crónico associado à actividade do LES poderá também contribuir de forma significativa para a aterosclerose nestes doentes.<sup>10,14-17</sup>

O objectivo deste estudo foi avaliar a prevalência de factores de risco cardiovascular «clássicos» em doentes portugueses com LES e estimar o risco de DCV que lhes está associado. Procurámos ainda estimar as necessidades de optimização de medidas profiláticas de DCV nestes doentes.

## Material e Métodos

Foram incluídos doentes com diagnóstico de LES, cumprindo os critérios de classificação ACR<sup>18</sup> e consecutivamente observados na Coorte de Lúpus de Coimbra.

Foi elaborado e aplicado um protocolo de avaliação de factores de RCV «clássicos» e da terapêutica correctiva em curso. Este protocolo incluiu inquérito de: 1) Prática de exercício físico, definindo-se como limiar mínimo a realização de um período de 30 minutos de exercício físico aeróbio por semana e classificando-se em 4 categorias de frequência semanal; 2) Hábitos tabágicos, com cálculo da carga tabágica e considerando ex-fumadores a abstinência há 3 ou mais meses; 3) Antecedentes pessoais de diabetes mellitus; 4) Antecedentes de menopausa e respectiva idade; 5) Antecedentes

personais de DCV e cerebrovascular; 6) História familiar de eventos cardio ou cerebrovasculares em familiares de 1º grau (em qualquer idade); 7) Terapêuticas dirigidas à redução do RCV, incluindo hipotensores e respectiva(s) classes farmacológicas, hipolipemiantes e respectiva(s) classes, antiagregação plaquetar e anticoagulantes; 8) Terapêutica em curso com antipalúdicos de síntese e glucocorticóides e respectiva dose diária; 9) Antecedentes de terapêutica hormonal de substituição (THS), nas mulheres.

Em cada doente foram quantificados o peso, altura, perímetro abdominal, perímetro da anca e tensão arterial (TA). A TA foi avaliada utilizando um esfigmomanómetro de mercúrio, por método auscultatório, com o doente sentado, no final da consulta. Todos os doentes foram submetidos a análises de sangue para determinação de glicemia, colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicéridos, em determinação após um período mínimo de jejum nocturno de 8 horas.

Calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) e classificou-se em categorias de IMC de acordo com as normas da Organização Mundial de Saúde.<sup>19</sup> A distribuição da gordura abdominal (andróide ou ginóide) foi avaliada usando a razão entre o perímetro da cintura e o perímetro da anca. A categorização do nível de TA foi estabelecida de acordo com as definições da Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>20</sup> A classificação de dislipidémia foi feita de acordo com os valores recomendados pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII).<sup>21</sup> O diagnóstico de Síndrome Metabólica foi efectuado de acordo com os mesmos critérios (NCEP/ATPIII).<sup>21</sup>

Procedeu-se à estimativa do risco de eventos cardiovasculares aos 10 anos, através da aplicação da fórmula de Framingham,<sup>22</sup> na qual o RCV é estimado com base nos parâmetros: sexo, idade, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL e hábitos tabágicos.

De acordo com os valores-alvo ideais dos factores de RCV e as medidas profilácticas e interventivas recomendadas para a sua optimização em doentes com LES, conforme as *guidelines* preliminares,<sup>4,23</sup> foi feita uma estimativa das medidas necessárias nos doentes avaliados.

Os parâmetros avaliados foram introduzidos em programa informático Excell®, através do qual se

efectuaram os respectivos cálculos de estatística descritiva.

## Resultados

Foram incluídos 102 doentes com LES (62% da Coorte de Lúpus de Coimbra), cuja caracterização clínica e imunológica é apresentada na Tabela I.

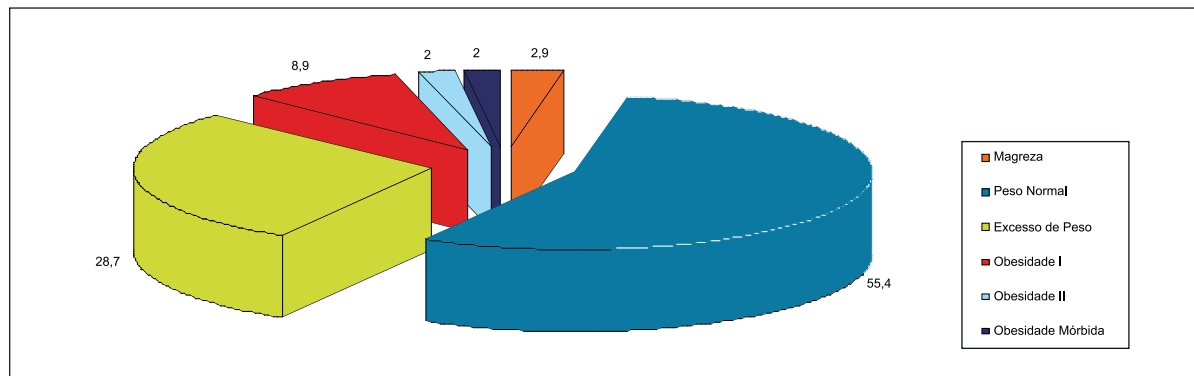
O peso médio dos doentes foi de 65,3 Kg (42-135 Kg) e o IMC médio de 25,05±4,9 Kg/m<sup>2</sup>. 41,1% dos doentes apresentavam excesso de peso (Figura 1). Apresentavam uma distribuição da gordura corporal de tipo andróide, 50% dos homens e 76% das mulheres. Os doentes avaliados neste estudo são na sua maioria sedentários; 72,5% dos doentes não praticam exercício de forma regular e apenas 9,8% praticava com uma frequência ≥ 3 vezes por semana. A maioria dos doentes (75,5%) nunca fumou. Dos restantes, 11,8% mantinham actualmente hábitos tabágicos.

**Tabela I. Caracterização da população do estudo (n = 102)**

Sexo Feminino (%)	89,2
Idade (anos)	39,7
Duração média da doença (anos)	8,9
Nefrite lúpica (%)	55
Anticorpos antinucleares (%)	100
Anti-dsDNA (%)	100
Anti-Sm (%)	17,6
Anti-RNP (%)	25,5
Anti-SSA (%)	33,3
Anti-SSB (%)	12,7
Síndrome Antifosfolípido (%)	7,8
Anticorpos Antifosfolípido e/ou Anticoagulante lúpico (%)	13,7

A TA média medida foi 123±17/79±10 mmHg. Da avaliação realizada, 40,2% dos doentes tem o diagnóstico estabelecido de HTA. No momento da avaliação, 60,8% dos doentes tinham níveis tensionais normais e 36,3% apresentavam mesmo tensão arterial óptima, enquanto 20,7% dos doentes apresentaram controlo inadequado de TA, mantendo ainda níveis de TA>140/90 mmHg.

Quanto ao perfil lipídico, 32% dos doentes tinham Dislipidémia. O valor médio de colesterol total foi 183±38 mg/dl e 22,1% dos doentes apresentaram colesterol total superior a 200 mg/dl. Mais de 90% dos doentes apresentaram colesterol HDL su-



**Figura 1:** Distribuição dos doentes de acordo com IMC

perior a 35 mg/dl (valor médio:  $53 \pm 13$  mg/dl). O colesterol LDL apresentou valores médios de  $108 \pm 31$  mg/dl. No momento da avaliação 22% dos doentes apresentavam hipertrigliceridemia com triglicéridos  $>150$  mg/dl (média:  $101 \pm 58$  mg/dl).

Do total, 2% apresentava diabetes mellitus. 21,1% cumprem critérios para Síndrome Metabólico.

Apenas um doente tem história pessoal de evento cardiovascular (*angor pectoris*). Em 23,5% dos doentes há uma história familiar de eventos vasculares.

Das mulheres avaliadas, 27,5% já se encontra na menopausa, ocorrida em média aos 49,6 anos. Destas, a menopausa ocorreu até aos 45 anos em 50% dos casos. Apenas 5 doentes referem estar a tomar ou ter efectuado previamente THS.

O número médio de factores de RCV «clássicos» é de 1,1, sendo que 79% dos doentes apresentam 1 ou mais factores de risco e 20,5% 3 a 4 factores de risco. O risco estimado de um evento cardiovascular no decurso dos próximos 10 anos, de acordo com a fórmula de Framingham, é baixo na maioria destes doentes. Dos doentes avaliados, 75,3% apresentaram um risco estimado de evento cardiovascular menor ou igual a 1%, 22,6% entre 1-9% e apenas 2,1% apresentam um risco elevado ( $\geq 10\%$ ).

Estavam medicados com hidroxicloroquina 83,3% dos doentes, todos com dose  $\leq 6$  mg/kg/dia. 54% mantêm medicação com prednisolona ou equivalente, dos quais 76,4% com dose  $\leq 10$  mg/dia (dose média = 9 mg/dia).

Quanto à terapêutica em curso para controlo dos factores de RCV, 52% dos doentes tomavam pelo menos um hipotensor e 20% recebiam associações de fármacos deste grupo terapêutico. Os

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) eram os mais utilizados (36,3%). Estavam sob terapêutica hipolipemiante 16,7% dos doentes, sendo as estatinas o fármaco mais utilizado (15,7%). Recebiam antiagregação plaquetar 15,7% e outros 5,9% anticoagulantes. Dos doentes com risco Framingham  $\geq 1\%$ , 60% tomavam antiagregantes/anticoagulantes. Todos os doentes com Síndrome Antifosfolípido estavam antiagregados/anticoagulados. Contudo, 6 doentes que apresentaram anticorpos anticardiolipina, anti- $\beta 2$  Glicoproteína I e/ou anticoagulante lúpico positivos, mas sem critérios de SAF, não receberam antiagregação.

Dos doentes com HTA medicados, 39% apresentaram níveis tensionais normais, 22% tinham TA normal-alta e 39% mantinham HTA não controlada.

Dos doentes com diagnóstico de dislipidemia, metade encontrava-se já medicada, sendo as estatinas o grupo farmacológico mais utilizado. Entre os doentes medicados, 56,3% apresentaram pelo menos um valor elevado de entre o colesterol total, triglicéridos ou colesterol LDL.

Tendo em conta as *guidelines* preliminares de controlo de factores de risco em doentes com LES,<sup>4,23</sup> estimou-se que 55,8% beneficiariam de alteração dietética, 79,4% devem reforçar a prática de exercício físico, 55,9% necessitam de terapêutica anti-HTA, 52,9% de hipolipemiantes e 76,5% de antiagregação plaquetar (Tabela III).

## Discussão

A aterosclerose e a DCV são actualmente a principal causa de morbilidade e mortalidade nos doentes

tes com LES.<sup>1,24</sup> O risco de eventos cardiovasculares é 7-17x superior ao da população geral<sup>11-13</sup> e, além disso, o primeiro evento cardiovascular nas mulheres com LES ocorre em média aos 45-50 anos de idade, muito mais precocemente do que na população geral.<sup>23</sup> A prevalência de eventos cardiovasculares no nosso estudo (1%) foi inferior à encontrada noutras populações da Europa e América do Norte. Este achado parece-nos interessante e necessita confirmação por trabalhos adicionais em Portugal, incluindo estudos prospectivos com dimensão e duração apropriados. As razões para esta possível diferença não são óbvias, já que a Coorte de Lúpus de Coimbra apresenta características epidemiológicas, clínicas e de terapêutica específica similares à população europeia de doentes com LES de referência.<sup>25</sup>

A avaliação do risco de evento cardiovascular aos 10 anos utilizando a Fórmula de Framingham na nosse coorte, indica que a maioria dos doentes tem um risco baixo (a maioria inferior ou igual a 1%). Situação idêntica foi identificada na coorte de Toronto na qual os doentes com LES apresentaram uma estimativa de risco médio de eventos cardiovasculares aos 10 anos de 3,2 % (sem diferença em relação aos controlos)<sup>7</sup> assim como por Bessant *et al* numa coorte britânica de 202 doentes.<sup>12</sup> Desta forma e face à prevalência elevada de eventos cardiovasculares referidas nestas mesmas coortes, os factores de risco cardiovascular clássicos por si só não justificam o risco nestes doentes. Apesar disso, os factores de risco cardiovascular «clássicos» contribuem para a DCV nos doentes com LES, tal como na população geral e muitos são potencialmente modificáveis.<sup>21</sup> A identificação destes factores e a sua modificação pode permitir melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes com LES. Nos grupos de alto risco de DCV, como a Diabetes mellitus e o LES, recomenda-se habitualmente o controlo rigoroso dos factores de risco modificáveis.

Tem sido constatado em diferentes populações, incluindo grupos de alto risco de DCV como os diabéticos, que em muitos doentes estes factores de risco não são adequadamente identificados e mesmo quando o são, na maioria dos casos, o seu controlo não está optimizado. Por exemplo, na população portuguesa, Espiga Macedo *et al*<sup>26</sup> verificou que apenas 46,1% dos doentes hipertensos sabia que o era e somente 39% recebiam tratamento.

Neste estudo avaliámos a prevalência de factores de risco cardiovascular clássicos numa coorte

portuguesa de doentes com LES. Analisámos também as medidas farmacológicas para modificação do risco de DCV já em curso e o nível de adequação do controlo dos factores de risco na Coorte de Lúpus de Coimbra. Com base nos nossos resultados, torna-se possível estimar a proporção de doentes portugueses com LES que poderá beneficiar de medidas profiláticas modificadoras dos factores de risco de DCV.

A obesidade, sobretudo a do tipo central, é um importante factor de risco para doença cardiovascular.<sup>27</sup> Verificámos elevada prevalência de excesso de peso nos doentes da Coorte de Lúpus de Coimbra, dos quais cerca de 10% são obesos. O IMC médio é semelhante ao verificado noutras séries de doentes com LES.<sup>10,13,28</sup>

Em vários estudos realizados em coortes de doentes com LES (EUA, Reino Unido e Canadá) verificou-se que estes doentes apresentavam frequentemente peso excessivo, contudo quando comparados com controlos saudáveis as diferenças encontradas não são significativas.<sup>7,13,29,30</sup> Por outro lado, um estudo caso-controlo (Canadá), realizado por Ian Bruce *et al* demonstrou que a obesidade andróide é mais frequente em doentes com LES.<sup>31</sup> Também na nossa série, a maioria dos doentes apresentava uma distribuição de gordura de tipo andróide. Um estudo caso-controlo, realizado em doentes com LES (EUA) evidenciou que a presença de obesidade estava associada a um risco superior de espessamento da íntima da carótida.<sup>32</sup> Estimamos que cerca de 40% dos doentes portugueses com LES devem alterar a sua dieta e reforçar a prática de exercício físico com o objectivo de normalizar o seu peso e manter o IMC abaixo de 25Kg/m<sup>2</sup>.

O sedentarismo não só contribui para adquirir excesso de peso como está directamente associado a um maior risco de doença cardiovascular. Nesta coorte, mais de metade não pratica qualquer actividade física e apenas 10% dos que praticam exercício o faz de forma regular. Em comparação, numa coorte multicêntrica internacional de doentes com LES (*SLICC-Atherosclerosis Registry*),<sup>33</sup> aproximadamente 37% dos doentes tinham uma vida sedentária. Em face destes resultados, estimamos que praticamente todos os doentes portugueses com LES necessitam ser estimulados a reforçar a prática de exercício físico.

O tabagismo é um importante factor de risco de DCV, que felizmente apresenta uma prevalência relativamente baixa entre os doentes avaliados. To-

dos devem ser aconselhados a evitar adquirir ou então a abandonar os hábitos tabágicos.

A HTA é um dos factores de risco *maior* para DCV.<sup>5</sup> Estudos realizados em Coortes de doentes com LES noutros países identificaram uma elevada prevalência de HTA (20,5%-46%).<sup>27,33-35</sup> Neste estudo, 40,2% dos doentes com LES cumprem critérios de diagnóstico de HTA,<sup>20</sup> o que é sobreponível aos resultados observados na população geral portuguesa<sup>26</sup> e noutras populações de doentes com LES. Neste trabalho verificamos que a maioria dos doentes apresenta níveis tensionais adequados de acordo com as orientações da sociedade europeia de cardiologia. Contudo, no grupo de doentes hipertensos, verificamos que apenas 39% apresenta TA normal. A maioria estava medicada apenas com um anti-hipertensor, pelo que a associação de outros fármacos poderá permitir optimizar o controlo da HTA. Os IECA e os ARA II foram os anti-hipertensores mais frequentemente utilizados, o que se justifica pelo papel nefroprotector destes fármacos, que os torna de primeira linha nos doentes com nefrite lúpica. Diversos doentes desta coorte foram medicados com IECA e/ou ARAII devido à existência de nefrite lúpica, mesmo na ausência de HTA, com finalidade anti-proteínúrica e nefroprotectora. Esta indicação justifica que a percentagem de doentes medicados com anti-hipertensores seja superior à daqueles com diagnóstico de HTA (52% e 40,2 % respectivamente). Dado o LES ser uma doença com elevado risco de DCV e, à semelhança da Diabetes *mellitus*, tem sido sugerido como níveis ideais de TA, sistólica <130 mmHg e diastólica <80 mmHg, para os doentes com LES.<sup>23</sup> Tendo em conta estes limiares, teriam indicação para receber anti-hipertensores, 55,9% dos doentes desta coorte. À data deste estudo, 39,2% dos doentes deveriam iniciar ou optimizar terapêutica anti-HTA, se considerarmos estas normas mais restritivas de controlo da TA.

A prevalência da dislipidémia na Coorte de Lúpus de Coimbra é sobreponível à encontrada na coorte SLICC-RAS,<sup>33</sup> mas superior à encontrada em populações de doentes com LES noutros países mediterrânicos, como Espanha<sup>35</sup> e Itália.<sup>28</sup> À semelhança do verificado na população geral, nos doentes com LES a dislipidémia, nomeadamente a hipercolesterolemia está associada a um maior risco

**Tabela II. Prevalência de Factores de risco cardiovascular clássicos na população em estudo (n=102)**

Portadores de $\geq$ 1 factor de risco clássico	79,1 %
Sedentarismo	72,5%
Excesso de peso/obesidade	41,6%
Hipertensão arterial	40,2%
Dislipidémia	32,0%
Síndrome metabólico	21,1%
Tabagismo actual	11,8%
Diabetes <i>mellitus</i>	2,0%
Antecedentes pessoais de eventos CV	1,0%
Antecedentes familiares de eventos CV	23,5%

de DCV.<sup>28,34</sup> Da avaliação realizada nesta coorte, torna-se evidente a necessidade de melhorar o controlo da dislipidémia, através de alteração do regime dietético e fármacos hipolipemiantes. Para evitar os efeitos adversos dos corticosteróides sobre o perfil lipídico deve minimizar-se a dose diária de prednisona, mantendo-a abaixo dos 10 mg,<sup>36</sup> o que se verificou em mais de três quartos destes doentes. Por outro lado, a toma de hidroxicloroquina poderá contribuir para melhorar o perfil, com redução de colesterol total, VLDL e LDL,<sup>37-39</sup> e elevação de colesterol HDL,<sup>40</sup> estando sob esta medicação mais de 80% dos doentes da coorte. Considerando o LES uma doença de alto risco de DCV, foi proposto que se medique com estatina os doentes com colesterol LDL >130 mg/dL ou se persistentemente acima de 100 mg/dL após o aconselhamento de alteração dietética.<sup>23</sup> Aplicando estes alvos terapêuticos, teriam indicação para terapêutica com uma estatina 52,9% dos doentes da Coorte de Lúpus de Coimbra.

A antiagregação plaquetar tem um papel bem estabelecido na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, estando indicada nos doentes com eventos prévios ou com risco elevado de DCV. Para a população geral, foi sugerido que a antiagregação é recomendável para prevenção primária nos indivíduos com risco estimado de eventos cardiovasculares aos 10 anos > 6%.<sup>41</sup>

De acordo com a estimativa de risco através da fórmula de Framingham, teriam indicação para antiagregação plaquetar apenas 6,7% dos doentes. Contudo, todos os estudos realizados evidenciam que os doentes com LES apresentam um risco cardiovascular muito mais elevado do que o associado exclusivamente aos factores de risco cardiovas-

**Tabela III. Proporção de doentes com indicação para intervenções farmacológicas e não farmacológicas de redução de factores de risco cardiovascular na Coorte de Lúpus de Coimbra**

Medidas dietéticas para redução do peso ou da dislipidémia	55,8%
Aumento da prática de exercício físico	79,4%
Desabituação tabágica	11,8%
Terapêutica anti-hipertensora	55,9 %
Terapêutica hipolipemiante	52,9%
Antiagregação plaquetar	76,5%

cular clássicos de Framingham. Recentemente, foi desenvolvido um aperfeiçoamento da fórmula de Framingham, o Índice de Reynolds,<sup>42-44</sup> cujo maior interesse reside na maior discriminação de risco no subgrupo de risco intermédio segundo a fórmula de Framingham.<sup>43</sup> Este índice, para além dos factores de risco clássicos, integra o papel da inflamação no risco de eventos cardiovasculares, utilizando como parâmetro a Proteína C reactiva (PCR). Contudo esta fórmula não é aplicável no caso de o indivíduo ser portador de uma doença de alto risco vascular, como a Diabetes mellitus<sup>43</sup> ou o LES, já que estas conferem por si um risco elevado.

Para a prevalência muito elevada de DCV nos doentes com LES podem contribuir a actividade inflamatória crónica, a presença de anticorpos antifosfolípido, a corticoterapia e outros parâmetros independentes dos factores de risco clássicos e ainda muito mal compreendidos.<sup>7,11</sup> Desta forma, a indicação para antiagregação plaquetar é muito mais ampla do que a recomendável para a população geral. Segundo recomendações recentes,<sup>4,23</sup> têm indicação para antiagregação plaquetar com ácido acetilsalisílico em baixa dose, os doentes com LES com eventos cardiovasculares prévios, portadores de HTA, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, anticorpos antifosfolípido/ anticoagulante lúpico ou fumadores, exceptuando-se os menores de 21 anos (por risco de síndrome de Reye), os anticoagulados e aqueles com contra-indicações específicas ao ácido acetilsalisílico. Aplicando estas normas e extrapolando dos resultados obtidos na nossa coorte, estima-se que têm indicação para antiagregação plaquetar 76,5% dos doentes.

Em conclusão, este estudo demonstra elevada prevalência de factores de risco cardiovascular clássicos nesta coorte de doentes (Tabela II), que pensamos ser representativa dos doentes com LES portugueses.<sup>45,46</sup> A prevalência de factores de risco

cardiovascular clássicos é idêntica à verificada em coortes de LES noutros países.

Estes resultados têm potencial importância clínica. Estimámos a proporção de doentes portugueses com LES que devem beneficiar de medidas profiláticas de modificação dos factores de risco clássicos de DCV (Tabela III) e verificámos que esta necessidade é a regra para a maioria. Como tal, consideramos que na abordagem clínica dos doentes

com LES em Portugal deve ser sistematicamente ponderada a instituição e a adequação das medidas de redução dos factores de risco de DCV. A execução dessas medidas poderá melhorar substancialmente o prognóstico dos doentes portugueses com LES.

#### Correspondência para

Cátia Duarte  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

#### Referências

1. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60: 221-225
2. Johnsson H, Nived O, Sturfeld G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:141-150
3. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145: 408-415
4. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus-proposed guidelines for risk factor management. *J Rheumatol* 2004;43:7-12
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
7. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Dominique I, Steiner G. Risk Factors for Coronary heart disease in women

- with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:159-167
8. Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14: 223-226
  9. Petri M, Perez-Gutthan, Spence D, Hochberg MC. Risk Factors for Coronary Artery Disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519
  10. Svenungsson E, Kerstin JU, Heimbürger M et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation* 2001; 104:1887-1893
  11. Esdaile MJ, Abrahamwicz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-2337
  12. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of Coronary heart disease and stroke un large British Cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;43:924-929
  13. Lee AB, Godfrey T, Rowley G et al. Traditional risk Factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Int Med* 2006;36:237-243
  14. Ross R, Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340:115-126
  15. Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald SG et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:151-159
  16. Kabakov AE, Tertov W, Saenko VA et al. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992,63:214-220
  17. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on Vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519-527
  18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277
  19. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995
  20. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension- uropean Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053
  21. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
  22. Risk Assessment Tool for Estimating your 10 year risk of having a heart attack, National Cholesterol Education Program; <http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpiiii/calculator.asp>
  23. Bruce IN, Cardiovascular Disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:823-838
  24. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic Lupus. *Arthritis Rheumat* 2006;54:2550-2557
  25. Cervera R and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Lessons from the EuroLupus Cohort. *Ann Med Intern* 2002;153:530-536
  26. Espiga de Macedo M, Lima MJ, Silva AO et al. Estudo da prevalência, tratamento e controlo da Hipertensão em Portugal, Estudo PAP. *Rev Port Cardiol* 2007;26: 21-39
  27. Kannel WB, Wilson PW. An update on coronary risk factors, *Med Clin North Am* 1995;79:951-971
  28. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-1077
  29. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature Coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2003;349:2407-2415
  30. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classical risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatol* 2007;46:983-988
  31. Bruce IN, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G, Urowitz MB. Lipid subfractions and metabolic risk factors associated with coronary artery disease in women with SLE: a cohort control study. *Arthritis Rheum* 2000;43:S244
  32. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:51-60
  33. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D et al. Clinical manifestations and coronary artery risk disease factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus* 2007;16:731-735
  34. Petri M, Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9:170-175
  35. Sabio JM, Mediavilla JD, Fernandez-Torres C, Aliaga L, Jimenez-Alonso J. Risk factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* 2001;10:451-452
  36. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:152-155
  37. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-259
  38. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs, *J Rheumatol* 1999;26:325-330

39. Tam LS, Gladman DD, Hallet Dc et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2142-2145
40. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-785
41. Lauer MS, Clinical Practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *NEngJ Med* 2002;346:1468-1474
42. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. *Ann Intern Med* 2006; 145:21-29
43. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619
44. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-2251
45. Santos MJ, Capela S, Figueira R et al. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2007; 32:153-161
46. Vasconcelos C, Farinha F, Barbosa P et al. 125 different clinical patterns in a cohort of 451 SLE patients. *Lupus* 2008;17:489

---

## 10th International Symposium on Sjogren's Syndrome

Brest, França  
1-3 de Outubro de 2009

---

## European Workshop on Immune-Mediated Inflammatory Diseases

Cascais, Portugal  
18-20 Novembro de 2009

**Data limite para envio de resumos:  
1 de Setembro de 2009**