

Fatores de Risco Cardiovasculares Específicos do Lúpus Eritematoso Sistémico

Importância de Medidas Preventivas em Grupos de Alto Risco

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Estudante: Ana Carolina Martins Silva

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº 201004758

Orientadora: Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Hospital de Santo António, Centro Hospital do Porto.

Porto, 2016

Agradecimentos

Gostaria de apresentar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que contribuíram para a realização desta dissertação.

À Dra. Ana Campar, por ter sido uma excelente orientadora, pela sua prontidão e interesse no meu pedido de orientação e por todo o seu apoio, disponibilidade e simpatia. Obrigada por todos os conselhos e colaboração.

A toda a minha família, em especial ao meus pais, irmã e avó, pela confiança nas minhas capacidades e pelo apoio incondicional. “A maior herança que se pode deixar para um filho é a formação”.

Aos meus amigos, principalmente às minhas companheiras ao longo destes 6 anos, sem as quais não teria conseguido concluir esta etapa. Obrigada por estarem sempre do meu lado e por me fazerem acreditar na verdadeira amizade.

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença inflamatória crónica e de natureza autoimune. A sua etiologia permanece desconhecida, embora diversos fatores genéticos, ambientais, serológicos e hormonais estejam implicados no seu desenvolvimento.

Elevadas taxas de incidência e prevalência de eventos cardiovasculares têm sido reportadas nos doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico. Na verdade, apesar do aumento da sobrevida que se tem verificado nos últimos anos, a doença cardiovascular continua a ser identificada como uma causa *major* de morbilidade e mortalidade.

Estes indivíduos podem apresentar diversos tipos de doença cardiovascular. Assim, o processo inflamatório e imune próprio desta patologia pode afetar diretamente as estruturas cardíacas, promovendo o desenvolvimento de pericardite, miocardite, endocardite, entre outras. Por outro lado, a doença das artérias coronárias no Lúpus Eritematoso Sistémico apresenta uma etiologia multifatorial, estando predominantemente relacionada com a presença de aterosclerose acelerada.

Apesar de uma maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo, este fenómeno não parece esclarecer completamente o risco tão elevado de doença cardiovascular nestes doentes. De facto, têm sido descritos fatores de risco específicos do Lúpus, decorrentes da atividade da doença, da inflamação sistémica, de alterações imunológicas e do próprio tratamento da patologia. Por conseguinte, alguns autores consideram o Lúpus Eritematoso Sistémico como um fator de risco independente para doença cardiovascular.

A aplicação de medidas preventivas, como o rastreio anual e o controlo de fatores de risco tradicionais e a utilização de terapêuticas imunossupressoras e anti-inflamatórias, é essencial nestes indivíduos. A evidência atual permite a seleção de um subgrupo de doentes com elevado risco cardiovascular, os quais deverão ser objeto de vigilância e medidas profiláticas mais rigorosas, no sentido de prevenir e/ou adiar a doença cardiovascular. No entanto, o benefício destas medidas necessita de validação em estudos prospetivos, com *follow-up* adequado a este tipo de manifestações.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; doença cardiovascular; aterosclerose; fatores de risco cardiovasculares; medidas preventivas.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic inflammatory and autoimmune disease. Its etiology remains unknown, but many genetic, environmental, serological and hormonal factors have been linked to its development.

High incidence and prevalence rates of cardiovascular events have been described in patients with Systemic Lupus Erythematosus. In fact, despite the increase of the survival rates in the last few years, cardiovascular disease is still a major cause of morbidity and mortality.

These patients can manifest different types of cardiovascular disease. Therefore, the inflammatory and immune process that characterizes this disease can affect directly the cardiac structures, promoting the development of pericarditis, myocarditis, endocarditis, among others. On the other hand, coronary artery disease in Systemic Lupus Erythematosus has a multifactorial etiology. This disease is predominantly related to the presence of accelerated atherosclerosis.

Despite the higher prevalence of traditional cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia and smoking, this phenomenon doesn't seem to completely explain the high risk of cardiovascular disease in this group of patients. In fact, specific risk factors in Lupus have been described, which are related to the degree of disease activity, systemic inflammation, immunological disorders and treatment of the disease. Therefore, some authors regard Systemic Lupus Erythematosus as an independent risk factor for cardiovascular disease.

Thus, the application of preventive measures, like annual screening and the control of traditional risk factors and the use of immunosuppressive and anti-inflammatory therapy, is essential in these patients. The current evidence allows us to select a subset of patients with high cardiovascular risk, which should be subjected to specific surveillance along with prophylactic measures in order to prevent and/or delay cardiovascular disease. However, the benefit of this type of measures need validation in prospective studies, with adequate follow-up to this kind of manifestations.

Key words: *Systemic Lupus Erythematosus; cardiovascular disease; atherosclerosis; cardiovascular risk factors; preventive measures.*

Índice

	Pág.
Índice de Abreviaturas.....	1
Índice de Tabelas	2
I. Introdução.....	3
II. Doença Cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistémico	6
III. Fatores de risco cardiovasculares tradicionais	8
1. Idade.....	8
2. Sexo.....	8
3. Hipertensão Arterial.....	8
4. Dislipidemia	9
5. Tabagismo.....	9
6. Obesidade e excesso de peso	10
7. Diabetes <i>mellitus</i>	10
8. Homocisteína.....	10
9. <i>Stress</i> oxidativo	10
IV. Fatores de risco cardiovasculares específicos	11
1. Fatores genéticos	11
2. Atividade da doença e atingimento de outros órgãos	11
3. Papel da inflamação e dos seus mediadores	12
4. Ações do sistema imunitário inato e adaptativo	15
5. Deficiência em vitamina D	17
6. Efeitos cardiovasculares do tratamento do Lúpus Eritematoso Sistémico	18
V. Medidas preventivas de doença cardiovascular.....	19
1. Rastreio da doença cardiovascular	19
2. Controlo dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais	20
2.1. Hipertensão Arterial.....	20
2.2. Dislipidemia e efeitos das estatinas	21
3. Agentes modificadores de doença e novas terapêuticas	22
3.1. Efeitos da Hidroxicloroquina.....	22
3.2. Utilização do Micofenolato de Mofetil	22
3.3. Terapêutica dirigida às células B.....	23
3.4. Agentes anti-inflamatórios e imunossuppressores em estudo.....	23
VI. Grupos de alto risco cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistémico	25
VII. Conclusão	27
Referências Bibliográficas.....	28

Índice de Abreviaturas

AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ANA – Anticorpo Antinuclear
Apo – Apolipoproteína
AVC – Acidente Vascular Cerebral
CD40L - Ligando CD40
DAC – Doença das Artérias Coronárias
DCV – Doença Cardiovascular
DVP – Doença Venosa Periférica
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
EcoTT – Ecocardiograma Transtorácico
FRCV – Fatores de Risco Cardiovasculares
HDL - Lipoproteínas de Alta-Densidade
HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HTA – Hipertensão Arterial
IC - Insuficiência Cardíaca
IFN - Interferão
IL – Interleucina
IMC – Índice de Massa Corporal
LDL - Lipoproteínas de Baixa-Densidade
LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMF - Micofenolato de Mofetil
NETs - *Neutrophil extracellular traps*
oxLDL – Lipoproteínas de Baixa-Densidade oxidadas
PCR – Proteína C-Reativa
RM - Ressonância Magnética
SCORE - *Systemic Coronary Risk Evaluation*

Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Fatores que conferem um alto risco cardiovascular nos doentes com LES.....	25
Tabela 2. Medidas profiláticas e terapêuticas para o grupo de doentes com alto risco cardiovascular no LES	26

I. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é o protótipo das doenças autoimunes sistémicas. Sendo uma doença de natureza inflamatória crónica, o LES é caracterizado por uma heterogeneidade de manifestações clínicas e graus de severidade, e por fases alternantes de remissão e de doença ativa.¹

Embora a sua etiologia ainda não tenha sido completamente esclarecida, vários fatores genéticos, ambientais, serológicos e hormonais têm sido implicados no desenvolvimento do LES. Além disso, foi recentemente proposto que fatores epigenéticos também influenciam significativamente o aparecimento desta patologia.² Assim, considera-se que as interações entre estes fatores etiológicos poderão originar respostas imunes anormais, responsáveis pelo aparecimento da doença.^{1,3}

Na verdade, os sistemas imunitários inato e adaptativo parecem estar envolvidos no desenvolvimento e perpetuação do LES. O aumento dos níveis de morte celular e a diminuição da *clearance* de células apoptóticas têm sido descritos nesta doença, o que provoca a acumulação de detritos celulares nos tecidos e conseqüentemente a exposição prolongada de auto-antígenos. Este processo provoca a ativação de respostas inflamatórias e imunitárias anormais, conduzindo a uma perda da tolerância das células B. Estas células, por sua vez, produzem auto-anticorpos, que podem formar imunocomplexos.^{4,5} A deposição destes imunocomplexos nos vários órgãos é responsável pela pleora de manifestações clínicas que caracteriza esta patologia.⁶

O LES pode ser assim prenunciado pela presença de auto-anticorpos específicos, os quais podem estar presentes anos antes do aparecimento de sinais e sintomas. Além disso, outros tipos de perturbações imunológicas têm sido reportados, como anormalidades nas células T, ativação do sistema de complemento e desregulação da síntese de várias citocinas, com um aumento da síntese de proteínas pró-inflamatórias, nomeadamente o interferão (IFN) tipo 1.^{1,7}

Apesar da sua importância a nível mundial, o LES é uma doença rara, sendo mais prevalente em descendentes de raça negra e/ou hispânica e em mulheres em idade fértil, com um *ratio* mulher/homem de cerca de 9:1 nesta faixa etária.^{3,8,9} Elevados níveis de estrogénio parecem ser o fator determinante para esta diferença de género, uma vez que conduzem à expressão de genes que ativam o sistema imunitário.^{4,10}

As taxas de incidência do LES variam aproximadamente de 1 a 10 por 100.000 pessoas por ano e as de prevalência de 20 a 70 por 100.00 pessoas.¹¹ Ambas parecem estar a aumentar, quer por um maior diagnóstico de formas leves, consequente de diversas atualizações dos critérios de classificação, quer pela melhoria na sobrevida que se tem verificado nas últimas cinco décadas, resultante de avanços significativos nas estratégias terapêuticas.^{9,11,12} Na verdade, a taxa de sobrevida a 5 e a 10 anos evoluiu de cerca de 50% para 90% entre 1950 e 1990, mantendo-se desta forma até à atualidade.¹³⁻¹⁵

No entanto, o LES está associado a um mau prognóstico, particularmente em indivíduos do sexo masculino, não só pela esperança média de vida mais baixa comparativamente à população em geral, mas também pelo desenvolvimento de dano orgânico irreversível, quer pela atividade da doença e pelas comorbilidades associadas, quer pela terapêutica instituída.^{8,16} Adicionalmente, o LES é um fator de impacto considerável na qualidade de vida dos doentes e na sua capacidade de trabalho, estando associado a custos diretos e indiretos substanciais.^{8,11}

Virtualmente, qualquer manifestação clínica pode ocorrer no LES. Tal como foi descrito pela Lei de *Greenwald* do Lúpus, “qualquer acontecimento num doente com LES, que não é imediatamente explicado por outra causa, é automaticamente atribuído ao Lúpus, independentemente da sua validade patofisiológica”.¹ Por conseguinte, o diagnóstico de LES é particularmente difícil, não existindo um único biomarcador patognomónico da doença.¹⁷

Os critérios estabelecidos pela *American College of Rheumatology* para a classificação do LES, publicados em 1982 e revistos em 1997, incluem onze características de cariz clínico e laboratorial, permitindo algum grau de uniformidade entre doentes em ensaios clínicos.^{3,18} O diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos quatro dos onze critérios, os quais incluem achados cutâneos, articulares, renais e hematológicos, para além de parâmetros serológicos e imunológicos, como a presença de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-dsDNA e anticorpos anti-SM.^{3,19,20} O grupo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* criou em 2012 uma nova classificação do LES, a qual é também baseada em critérios clínicos e imunológicos. Atualmente e com bastante frequência, ambos os sistemas de classificação são utilizados em simultâneo.¹⁹

Apesar de não constituírem um critério de diagnóstico, são reportadas elevadas taxas de prevalência de doença cardiovascular (DCV) em doentes com LES.²¹ A aterosclerose

precoce coronária e/ou carotídea é particularmente comum nestes doentes, sendo considerada uma das principais causas de morte no LES.¹⁹

Efetivamente, apesar do aumento da sobrevida que se tem verificado nos últimos anos, a morbidade e mortalidade do LES permanecem elevadas.^{8,13} Segundo o *Euro-Lupus Project*, existe uma distribuição bimodal da mortalidade no LES: a atividade da doença e as infeções são as principais causas de morte durante os primeiros cinco anos; após este período, a trombose arterial, sob a forma de enfarte agudo do miocárdio (EAM), por exemplo, é a causa de morte mais comum.^{13,16,21-23} Por conseguinte, vários estudos reportam as DCV e as causas infecciosas como os principais responsáveis pela mortalidade nesta doença.^{13,14,16}

Ora, a mortalidade cardiovascular no LES é considerável mesmo após a correção para os fatores de risco cardiovasculares (FRCV) tradicionais de *Framingham*.²⁴⁻²⁶ Com efeito, vários marcadores imunes e inflamatórios presentes no LES, como citocinas, moléculas de adesão e auto-anticorpos, têm sido implicados no desenvolvimento de DCV.²¹ Desta forma, alguns autores consideram o LES como um fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares.^{24,25}

Ainda assim, e uma vez que o verdadeiro papel dos FRCV individuais não tradicionais ainda não está completamente esclarecido, as indicações formais atuais para o controlo da DCV em doentes com LES baseiam-se, fundamentalmente, em medidas agressivas de redução de FRCV tradicionais, as quais não parecem ser suficientemente eficazes. A utilização de agentes anti-inflamatórios e imunossuppressores que atuem sobre as respostas imunológicas características da doença, reduzindo a inflamação e a atividade do LES, poderão complementar estas medidas, minorando assim a morbimortalidade associada à DCV nestes doentes.²¹

Dada a sua atualidade e relevância, foi realizada uma revisão da literatura sobre os preditores de risco específicos do LES de maior impacto na DCV, com identificação de medidas preventivas eficazes, as quais podem ter particular interesse em grupos de alto risco cardiovascular.

II. Doença Cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistémico

A DCV no LES foi primeiramente descrita há 35 anos.^{27,28} Segundo *Jacobsen et al.*, esta manifestação é responsável por 20% das mortes nos doentes com LES, metade das quais por EAM e as restantes por insuficiência cardíaca (IC). Na verdade, apesar da melhoria na sobrevida que se tem verificado nas últimas décadas, esta só se torna relevante quando as mortes atribuídas à DCV são excluídas.^{11,16,22}

Assim, estima-se que pelo menos 50% dos doentes com LES desenvolvem doença cardíaca, com uma incidência de novos eventos cardiovasculares de 1,5% por ano e uma prevalência global entre 6 e 10%.^{29,30} Além disso, estudos recentes reportam um risco aumentado entre 3 e 6 vezes de ocorrência de eventos cardiovasculares nestes indivíduos, comparativamente à população em geral.^{16,31,32} Por outro lado, a DCV no LES inicia-se numa idade mais precoce do que na restante população: estes doentes, em idades inferiores a 44 anos, apresentam uma probabilidade 2 vezes maior de hospitalização por eventos cardiovasculares, quando comparados com controlos na mesma faixa etária.^{33,34}

As manifestações cardiovasculares do LES são múltiplas e podem posteriormente contribuir para o desenvolvimento de IC. Vários estudos têm revelado que estas apresentações associam-se geralmente a fases ativas do LES e que as anormalidades cardíacas são frequentemente acompanhadas por manifestações noutras órgãos.^{19,30,33}

A DCV no LES pode ser dividida em dois tipos distintos de manifestações. Assim, o processo imune e inflamatório característico do LES pode afetar diretamente as estruturas cardíacas, promovendo o desenvolvimento de pericardite, miocardite, endocardite de *Libman-Sacks*, doença do sistema de condução cardíaco e doença cardíaca valvular.^{19,23,35,36} A pericardite é a manifestação mais comum, seguindo tipicamente um quadro clínico silencioso.³⁷ A endocardite de *Libman-Sacks*, de etiologia não infecciosa, ocorre em cerca de 10% dos doentes com LES, apresentando-se como vegetações no endocárdio valvular e mural.^{35,38}

Por outro lado, a DCV no LES pode ser secundária à aterosclerose acelerada, que acompanha esta doença e tem uma etiologia multifatorial. As manifestações englobam, por exemplo, a doença das artérias coronárias (DAC), a hipertensão arterial (HTA) e o acidente vascular cerebral (AVC).^{18,23}

Na verdade, a DAC manifesta-se como angina, EAM e morte súbita em jovens adultos, particularmente mulheres, atingindo valores de prevalência de 10% neste grupo de doentes.^{15,34,39} Os seus mecanismos fisiopatológicos são múltiplos e incluem a arterite, aterosclerose, trombose, embolismo, espasmo e fluxo coronário anormal.⁴⁰ A arterite coronária, embora rara, ocorre em associação com vasculite ativa noutros órgãos, como o baço, pele e rins, devendo ser considerada como diagnóstico diferencial nestes doentes.³⁰

A aterosclerose, o pilar das doenças cardiovasculares e uma das principais causas de morte em todo o mundo, é caracterizada pela deposição de lesões lipídicas e fibróticas na túnica íntima das artérias de grande e médio calibre.^{22,41} Histologicamente, a aterosclerose que se desenvolve nos doentes com LES é indistinguível daquela encontrada em controlos.³⁰

Para além das artérias coronárias, a aterosclerose carotídea é também comum em doentes com LES. Na verdade, estes doentes têm uma elevada prevalência de aterosclerose carotídea e aórtica subclínicas, manifestadas na tomografia computadorizada ou ultrassonografia, respetivamente, como calcificações, placas ou espessamento da camada íntima.⁴²⁻⁴⁴ Um estudo com 175 mulheres com LES revelou que 40% destas doentes possuía placas focais de ateroma nas artérias carótidas, as quais estão frequentemente associadas a placas noutras estruturas vasculares, especialmente as artérias coronárias.^{25,43} Outro estudo realizado em autópsias reportou que 22% dos doentes com LES apresentavam uma oclusão maior que 50% por placa de ateroma numa artéria coronária *major*.^{29,43,44}

Assim, para além do risco acrescido de EAM, o qual pode atingir um valor de 50 vezes em mulheres com idades compreendidas entre os 35 e os 44 anos⁴⁵, a aterosclerose, mesmo em fase subclínica, poderá contribuir para a formação de êmbolos periféricos e/ou cerebrais, pré-hipertensão e HTA, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. Estádios tardios da doença predispõem ainda a isquemia visceral e a aneurismas e disseção da aorta.^{23,42,43,46}

Vários estudos têm investigado os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela elevada prevalência e mortalidade da DCV e da aterosclerose no LES, mas os mesmos permanecem elusivos. *Mansi et al.* sugeriu que a doença aterosclerótica no LES tem uma origem multifatorial, resultando numa interação entre FRCV tradicionais, uma resposta inflamatória crónica imune e o dano vascular por fatores específicos do LES. Atualmente, esta complexa interação parece ser o fator preponderante.^{22,41,47}

III. Fatores de risco cardiovasculares tradicionais

Os FRCV tradicionais incluem idade avançada, sexo masculino, HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* e aumento do perímetro abdominal. Estes fatores são usados para o cálculo do risco cardiovascular, através do *score* de *Framingham* e do *Systemic Coronary Risk Evaluation* (SCORE).³²

Comparativamente com a população em geral e com os doentes com Artrite Reumatóide¹⁰, os doentes com LES apresentam uma maior prevalência de FRCV tradicionais: o *Hopkins Lupus Cohort* reportou que 53% destes doentes possuía pelo menos três destes FRCV.^{42,48} Assim, o síndrome metabólico, considerado um fator de risco independente para DCV, é também mais prevalente nos doentes com LES.^{40,49,50}

Neste sentido, serão sucintamente abordados, em seguida, alguns destes fatores.

1. Idade

Apesar da DCV no LES se iniciar habitualmente numa idade mais precoce comparativamente com a população em geral, um aumento da idade correlaciona-se com a presença e gravidade de aterosclerose subclínica e a ocorrência de eventos cardiovasculares no LES. Adicionalmente, *Kiani et al.* reportou que uma idade avançada ao diagnóstico estava independentemente associada com o espessamento da túnica íntima carotídea nestes doentes.^{10,51,52}

2. Sexo

Na população em geral, a DCV é bastante mais prevalente em indivíduos do sexo masculino. Alguns estudos reportaram a mesma tendência em doentes com LES, mas as suas conclusões poderão estar enviesadas, uma vez que 90% das populações em estudo eram constituídas por mulheres.^{23,53}

3. Hipertensão Arterial

A HTA é um problema *major* no LES. Na verdade, esta patologia aumenta o risco de eventos cardiovasculares em cerca de 2,66 vezes nestes doentes, assim como a

progressão das placas carotídeas. Desta forma, o *Hopkins Lupus Cohort* considerou a HTA um fator de risco independente para DCV no LES.^{23,32}

A HTA está associada a DAC clínica, IC, insuficiência renal crónica, AVC, hemorragia intracerebral, acidente isquémico transitório e doença venosa periférica (DVP). Além disso, apenas 9% dos doentes hipertensos com LES conseguem atingir uma pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg com agentes anti-hipertensores.^{22,23,43}

4. Dislipidemia

A dislipidemia, descrita como uma elevação do colesterol total, triglicerídeos e lipoproteínas de baixa-densidade (LDL) e uma diminuição de lipoproteínas de alta-densidade (HDL), é de etiologia multifatorial.^{54,55} A inflamação crónica própria do LES contribui para a desregulação do metabolismo destes lípidos, aumentando assim o risco de doença aterosclerótica nestes doentes.²²

Vários estudos têm mostrado que a hipercolesterolemia, assim como elevados níveis séricos de triglicerídeos, são fatores de risco significativos para DCV no LES, sendo bons preditores de futuros eventos cardiovasculares.^{22,23} Por outro lado, o perfil lipídico dos doentes com LES parece ser caracterizado por uma concentração mais baixa de HDL.⁵⁶⁻⁵⁸ Assim, baixos níveis de ApoA1, o componente proteico mais abundante no HDL com propriedades anti-aterogénicas, têm sido reportados.^{55,57}

5. Tabagismo

Vários estudos têm indicado uma maior prevalência de tabagismo nos doentes com LES, o qual parece ser um fator de risco independente para DCV nestes doentes.^{10,28}

De facto, o consumo do tabaco no LES aumenta o risco de eventos cardiovasculares em cerca de 3 vezes, comparativamente aos não fumadores. Um estudo reporta ainda o tabaco como um fator de risco para mortalidade cardiovascular nestes doentes.^{23,59} Assim, o tabagismo associa-se a um risco elevado de EAM, morte súbita, aneurisma da aorta, DVP e AVC.²²

Por outro lado, os fumadores parecem apresentar níveis de atividade do LES mais elevados comparativamente ao não fumadores e ex-fumadores.⁶⁰

6. Obesidade e excesso de peso

Existem relativamente poucos estudos sobre a obesidade e excesso de peso no LES.

Ainda assim, a obesidade parece ser bastante prevalente nestes doentes, devido à redução da atividade física por fadiga ou dores articulares, ao aumento do apetite pelos glucocorticoides ou pela presença de adipocinas anormais pela inflamação crónica.¹⁰ Desta forma, alguns autores têm considerado a obesidade no LES como um fator de risco para eventos ateroscleróticos.^{22,32,61}

7. Diabetes mellitus

Apesar de sua forte associação à DCV na população em geral, existem escassos estudos relativamente à diabetes *mellitus* como FRCV no LES.^{22,23} No entanto, esta patologia parece ocorrer com bastante frequência nos doentes com LES, embora este fenómeno não pareça predizer o risco de eventos cardiovasculares.^{32,52}

8. Homocisteína

A homocisteína é um fator de risco independente para a progressão de aterosclerose na população em geral.²³ Este aminoácido é tóxico para as células endoteliais, tem propriedades pró-trombóticas, diminui a viabilidade do óxido nítrico e estimula a formação de células espumosas.^{27,29}

Ora, elevados níveis de homocisteína têm sido reportados em doentes com LES, estando associados à ocorrência de eventos trombóticos e de AVC.^{23,43,59} Além disso, a elevação dos valores séricos de homocisteína é um bom preditor para a presença de DAC.⁶²

9. Stress oxidativo

O excesso de radicais livres, sem a oposição de um sistema antioxidante adequado, está associado ao desenvolvimento de aterosclerose prematura na população em geral. No LES, um aumento do *stress* oxidativo, com modificação dos lípidos séricos, tem vindo a ser identificado, o qual é, geralmente, independente da atividade da doença.^{27,63-65}

IV. Fatores de risco cardiovasculares específicos

Apesar da implicação dos FRCV tradicionais no desenvolvimento da DCV no LES, estes fatores não justificam o considerável aumento do risco cardiovascular nestes doentes. Na verdade, mesmo após um ajustamento para o *score* de *Framingham*, um risco aumentado entre 7,5 e 17 vezes de ocorrência de eventos cardiovasculares continua a ser identificado.^{32,66} O LES é assim considerado um fator de risco independente para a DCV e fatores de risco cardiovasculares específicos do LES têm sido propostos.^{23,39,43}

1. Fatores genéticos

Diversos estudos científicos têm-se mostrado úteis na determinação dos FRCV específicos do LES. No entanto, uma vez que o LES é uma patologia complexa, a maioria do conhecimento atual provém de modelos animais, nomeadamente ratos com LES.²²

Ainda assim, estes estudos permitiram a descoberta de dois genes, o *gld. apoE^{-/-}* e o *apoE^{-/-}Fas^{-/-}*, os quais parecem conferir uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de aterosclerose no LES, possivelmente por uma função inadequada dos macrófagos e por uma *clearance* pouco eficaz de corpos apoptóticos.^{4,67}

2. Atividade da doença e atingimento de outros órgãos

A incidência de eventos cardiovasculares parece ser significativamente maior em doentes com níveis de atividade do LES elevados.^{23,68} Um estudo com 139 doentes demonstrou que a atividade do LES, indicada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*, é um bom preditor de níveis elevados de cálcio coronário.⁶⁹ No entanto, *Kiani et al.* não provou esta associação.⁷⁰

Por outro lado, uma maior duração da doença está associada a um aumento do risco de qualquer tipo de eventos vasculares, estando ainda relacionada com índices de cálcio coronários mais elevados e com a formação de placas carotídeas.^{41,44,50,71}

A doença renal é uma das manifestações de dano orgânico mais comuns no LES e é também considerada um fator de risco para eventos cardiovasculares nestes doentes.²⁹ Vários estudos têm provado que um declínio da função renal, com uma diminuição da taxa de filtração glomerular e um aumento da creatinina sérica, está associado a taxas elevadas

de eventos, hospitalizações e mortalidade cardiovasculares.²² Este fenómeno pode ser explicado pelo aumento da prevalência de FRCV tradicionais, como a dislipidemia e HTA, pela nefrite lúpica.⁴⁸ Adicionalmente, o fator de crescimento vascular endotelial, um novo fator de risco para DAC que promove a angiogénese e altera a homeostase vascular, tem sido associado à doença renal no LES.^{41,72} Por fim, a proteinúria nefrótica é um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular.^{22,59,71}

Uma associação entre a doença neuropsiquiátrica do LES e a DCV tem sido evidenciada.⁶⁸ *Urowitz et al.* reportou um risco aumentado em cerca de 4 vezes de ocorrência de eventos cardiovasculares, como EAM, angina, AVC, DVP e morte súbita, nestes doentes. Por outro lado, *Bertoli et al.* considerou a psicose e as convulsões como preditores independentes de eventos cardiovasculares.^{23,73} Porém, o mecanismo responsável por esta associação ainda não foi elucidado, uma vez que existem poucos estudos sobre esta temática.⁷⁴

3. Papel da inflamação e dos seus mediadores

A inflamação crónica que caracteriza as doenças autoimunes é também um fator de risco importante para as manifestações cardiovasculares do LES. Efetivamente, a aterosclerose tem sido identificada como uma condição inflamatória e vários marcadores sistémicos de inflamação parecem ser preditivos de doença cardíaca isquémica.^{32,64}

O primeiro passo para o desenvolvimento da aterosclerose é o dano endotelial.^{29,75} A interação crónica entre múltiplos mediadores inflamatórios e imunológicos, como leucócitos, citocinas pró-inflamatórias, fatores de complemento, auto-anticorpos e fixação de imunocomplexos, vai promovendo este dano, com posterior formação de placas de ateroma.^{24,26,31} Desta forma, com a progressão da atividade inflamatória característica do LES, vai ocorrendo um aumento da formação de aterosclerose e, conseqüentemente, do risco de eventos cardiovasculares.^{10,47,76}

Na verdade, a formação de estrias gordurosas, o tipo mais precoce de lesão vascular macroscópica aterosclerótica, consiste num simples infiltrado endotelial inflamatório de células T e macrófagos após o dano vascular.⁷⁶ Com efeito, determinados mediadores inflamatórios, como a citocina pró-inflamatória interleucina (IL) 6, promovem a expressão das moléculas de adesão intercelular e vascular ICAM-1 e VCAM-1, permitindo assim a adesão de monócitos às células endoteliais.^{32,59,77} Em seguida, os monócitos migram para a camada íntima e diferenciam-se em macrófagos, os quais serão posteriormente

responsáveis pela retenção e acumulação de LDL na parede arterial.^{27,47,76} Este processo conduz à formação das células espumosas características da aterosclerose, que por sua vez serão uma fonte de produção de novos mediadores inflamatórios, promovendo a progressão da placa de ateroma.^{32,59} As células T, principalmente CD4⁺, são recrutadas para a parede arterial por mecanismos semelhantes.^{27,78}

Durante este processo, os macrófagos possuem então uma excelente capacidade de incorporar LDL, particularmente na sua forma oxidada (oxLDL).⁴⁸ Ora, uma vez que o LES está associado a um *stress* oxidativo aumentado, vários estudos têm efetivamente reportado níveis muito elevados de oxLDL em doentes com LES, o que pode justificar o risco acrescido para o desenvolvimento de aterosclerose nestes indivíduos.^{59,79}

Por outro lado, níveis elevados de marcadores inflamatórios associados a DCV têm sido objetivados no LES.^{32,59} Por exemplo, os monócitos e macrófagos nestes doentes são caracterizados por uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como os IFN tipo 1, o fator de necrose tumoral (TNF) α e a IL-6.^{4,7,80} Estas apresentam um papel importante na progressão da doença aterosclerótica nestes doentes, uma vez que favorecem o desenvolvimento de FRCV tradicionais, como a dislipidemia, resistência à insulina e *stress* oxidativo.⁶³

Os IFN tipo I, representados principalmente pelos IFN- α e IFN- β , interferem com a reparação vascular, uma vez que promovem disfunção das células progenitoras endoteliais, provocando uma redução da angiogénese.⁸¹ Ora, uma vez que níveis séricos elevados de IFN- α e uma expressão aumentada de genes reguladores dos IFN tipo I nos leucócitos são característicos do LES, esta disfunção endotelial tem sido descrita nestes doentes.^{22,82,83} Além disso, este tipo de IFN tem a capacidade de aumentar a formação de trombos por ativação plaquetária, assim como a migração de monócitos e células T para a parede vascular, incrementando a formação de células espumosas.^{7,78,84,85}

Adicionalmente, os IFN tipo I exercem ações sob o HDL. Geralmente, esta lipoproteína apresenta propriedades antioxidantes e protege contra a progressão da aterosclerose, já que promove a remoção de LDL das placas de ateroma e impede a formação de oxLDL.^{27,29,41} No entanto, em condições inflamatórias crónicas, como acontece com a exposição prolongada aos IFN tipo I no LES, o HDL perde estas capacidades, resultando num aumento da oxidação de LDL e, conseqüentemente, a sua captura por macrófagos e formação de células espumosas.^{4,57,73} Nestas condições, o HDL possui então

efeitos deletérios no sistema cardiovascular, já que um estudo comprovou que mulheres com LES e com níveis elevados desta lipoproteína apresentavam um risco cardiovascular aumentado em 17 vezes.^{7,22,67}

Por outro lado, o IFN- γ , uma citocina pró-inflamatória, influencia várias características da aterosclerose, como a formação de células espumosas, o desenvolvimento de placas e a resposta imunitária adaptativa específica das células T. No entanto, esta citocina também parece possuir propriedades anti-inflamatórias.^{7,22}

O TNF- α sérico está elevado em doentes com LES, fenómeno que tem sido associado a um maior grau de severidade dos níveis de cálcio coronários e a altos níveis de triglicéridos.^{22,76,86} Na verdade, a ApoA1 inibe a produção de TNF- α . Ora, tal como acima descrito, os doentes com LES apresentam baixos níveis séricos desta proteína, quer por uma síntese diminuída pela inflamação crónica, quer pela presença de anticorpos anti-ApoA1. Consequentemente, ocorre um aumento da produção de TNF- α e, por isso, uma exacerbação do estado inflamatório do LES e um aumento do seu risco cardiovascular.^{27,55}

Relativamente à IL-6, elevados níveis desta citocina têm sido associados ao elevado risco aterosclerótico no LES, já que esta proteína tem um papel importante no recrutamento de células inflamatórias e na homeostasia dos lípidos, estando associada a um aumento da mortalidade cardiovascular.^{22,76}

Adicionalmente, elevados níveis de IL-17 têm sido reportados no soro de doentes com LES.⁴ Esta citocina é produzida concomitantemente com o IFN- γ por células T que infiltram as artérias coronárias, atuando sinergicamente para induzir respostas inflamatórias nas células do músculo liso vascular. Estudos anteriores apontaram a IL-17 como uma citocina pró-inflamatória, mostrando que a inibição da sua produção permitia uma redução da infiltração inflamatória e das áreas de aterosclerose. No entanto, outro estudo recente revelou o seu papel protetor neste processo, já que baixos níveis de IL-17 circulante em doentes com EAM prévio estavam associados a um risco aumentado de um novo evento cardiovascular. Por conseguinte, é necessária a realização de investigação adicional sobre esta citocina.^{4,7,22}

Do mesmo modo, a citocina anti-inflamatória IL-10 parece apresentar uma dupla função no LES. Alguns estudos têm indicado o seu papel protetor no desenvolvimento de aterosclerose, uma vez que esta citocina inibe a produção de IFN- γ .⁸¹ Porém, a IL-10 provoca a proliferação e diferenciação das células B e, consequentemente, um aumento da produção de auto-anticorpos, sendo por isso uma mediadora da patogénese do LES.^{4,7} Por

outro lado, níveis elevados desta citocina parecem ser preditores de eventos cardiovasculares recorrentes e de mortalidade em doentes com síndrome coronário agudo.⁸¹

Ao contrário do que ocorre na população em geral, a associação entre os níveis da proteína C reativa (PCR) e o risco cardiovascular no LES não é tão consistente.^{23,77} Enquanto alguns estudos demonstram esta associação, particularmente com a PCR de alta sensibilidade^{40,87}, o *Hopkins Lupus Cohort* reporta que os níveis deste marcador inflamatório não apresentam qualquer correlação com o dano cardiovascular do LES, não sendo importantes na determinação do risco de DCV.²² Outros estudos referem que os níveis de PCR no LES estão efetivamente diminuídos, facto que poderá explicar a reduzida *clearance* de células apoptóticas nesta doença.⁵

4. Ações do sistema imunitário inato e adaptativo

O sistema imunitário inato é independente da estimulação antigénica, representando por isso uma resposta inflamatória inespecífica.³² O papel dos monócitos e macrófagos na formação de células espumosas e na produção de citocinas pró-inflamatórias já foi anteriormente discutido.

Relativamente ao papel dos neutrófilos, as células imunitárias mais abundantes em circulação, estudos recentes têm indicado a sua importância na regulação do sistema imunológico e no desenvolvimento de dano orgânico em doenças autoimunes sistémicas, como o LES.^{6,72} Além disso, estas células secretam as alarminas S100A8, A9 e A8/A9, as quais parecem estar correlacionadas com o risco e a incidência de DCV na população em geral. Estudos semelhantes realizados no LES mostraram que estas proteínas estão elevadas no plasma destes doentes, principalmente naqueles com história de DCV. Desta forma, a deteção destas alarminas no futuro poderá ser uma ferramenta importante para a determinação do risco cardiovascular no LES.⁷

Os neutrófilos são também responsáveis pela extrusão extracelular de *Neutrophil extracellular traps* (NETs), umas fibras com propriedades bactericidas que promovem trombose e provocam dano vascular por toxicidade endotelial.^{6,67} No LES, foi descrito um tipo particular de neutrófilos, os granulócitos de baixa-densidade, que possuem um aumento de capacidade de libertação de NETs. Desta forma, este processo contribui para a disfunção endotelial, trombose e dano vascular presente em muitos doentes com LES.^{7,72,84}

O sistema complemento, por sua vez, parece também exercer um papel no desenvolvimento da DCV no LES. No entanto, a relação entre os níveis de C3 e a aterosclerose ainda não foi elucidada. Na verdade, alguns estudos têm revelado que elevados níveis de C3 correlacionam-se com o grau do espessamento aórtico.^{49,51,62} Porém, *Kiani et al.* reportou que baixos níveis desta proteína estavam associados a uma maior progressão da DAC.⁶²

Componentes do sistema imunitário adaptativo, como as células B e T, apresentam também um papel central no desenvolvimento da aterosclerose no LES.³² Deste modo, funções protetoras e promotoras de doença destas células têm vindo a ser descritas.^{4,7}

A produção de auto-anticorpos pelas células B é um dos aspetos característicos do LES e um dos marcadores utilizados para o seu diagnóstico.⁴ Ora, os efeitos ateroscleróticos destas células dependem do seu subtipo e da subclasse de anticorpos que produzem. Desta forma, as imunoglobulinas (Ig) M produzidas pelas células B-1 são protetoras, pois reconhecem epítomos na superfície de células apoptóticas, facilitando a remoção de detritos celulares. Nos doentes com LES, este fenómeno é comprovado por uma maior prevalência de placas de ateroma carotídeas quando existe uma deficiência de IgM circulante.^{7,22,88} Por oposição, as IgG geradas pelas células B-2 possuem propriedades pró-aterogénicas, uma vez que contribuem para a formação de complexos imunes, com subsequente ativação de macrófagos.^{4,7,22}

Para além da produção de IL-17 e IFN- γ , as células T no LES apresentam um fenótipo anormal e hiperativo, com um aumento da produção de citocinas e da ativação e expressão do ligando CD40 (CD40L).^{4,84,89} Esta molécula permite a diferenciação das células B e o aumento da produção de auto-anticorpos promotores da doença, via interações com o CD40 na superfície destas células. Ora, estudos recentes têm revelado que o CD40L é importante no desenvolvimento da aterosclerose, uma vez que a sua inibição resulta na estabilização de placas.^{7,72}

Adicionalmente, muitos auto-anticorpos presentes no LES, como o anti-dsDNA e os anticorpos contra os fosfolípidos, podem ativar diretamente o endotélio, contribuindo para o processo de aterosclerose.⁴¹

Assim, os anticorpos antifosfolipídicos, presentes em cerca de 20 a 40% dos doentes com LES, podem influenciar o desenvolvimento de DCV.^{7,53} Segundo o *Hopkins Lupus*

Cohort e o estudo LUMINA, a presença de qualquer anticorpo antifosfolipídico ao diagnóstico é preditor de eventos cardiovasculares futuros, estando associada a um risco 4 vezes superior de ocorrência destes eventos.^{37,90}

Na verdade, os anticorpos antifosfolipídicos estão relacionados com o desenvolvimento de doença cardíaca valvular, embora a fisiopatologia exata continue desconhecida.^{20,91} Além disso, estão associados a um risco aumentado de trombose venosa e arterial, pois permitem uma maior expressão de moléculas de adesão endoteliais, com posterior adesão de monócitos. Assim, elevados níveis de anticorpo anticardiolipina parecem ser um fator de risco independente para EAM e morte súbita. Este fenómeno deve-se à sua capacidade de adesão a vários componentes lipídicos, como os epítomos de oxLDL, facilitando a sua incorporação em macrófagos e promovendo, conseqüentemente, a formação de estrias gordurosas vasculares.^{22,23,39,47} No entanto, a associação entre estes anticorpos e a aterosclerose não tem sido consistentemente observada entre estudos.⁴⁸

Aproximadamente 32,5% dos doentes com LES apresentam anticorpos anti-ApoA1.⁹² Estes correlacionam-se com a atividade da doença e com o desenvolvimento de aterosclerose, uma vez que conduzem à perda das capacidades protetoras desta proteína, tornando o HDL ineficaz.^{27,48} Estes anticorpos induzem ainda a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e promovem a quimiotaxia de neutrófilos para locais com IL-8 e TNF- α , os quais são expressos em placas de ateroma.⁹²

Por outro lado, certos anticorpos podem proteger contra a doença aterosclerótica. A presença de anticorpos anti-ApoB 100 em doentes com LES, por exemplo, está associada a uma diminuição da severidade da aterosclerose, assim como a um risco reduzido de EAM. Uma maior *clearance* de oxLDL parece ser o mecanismo responsável por este fenómeno.⁹³

5. Deficiência em vitamina D

A ativação da vitamina D é influenciada pela presença de um estado inflamatório. No LES, baixos níveis de 25-hidroxivitamina D parecem ser devidos à presença de anticorpos contra esta molécula, à fotossensibilidade e conseqüente redução da exposição solar, e ao declínio da função renal.^{10,51}

Ora, para além de estarem associados à atividade da doença, baixos níveis de 25-hidroxivitamina D no LES estão aparentemente correlacionados com um elevado risco

aterosclerótico, uma hipercolesterolemia mais severa, um maior índice de massa corporal (IMC) e uma maior resistência à insulina.^{22,72}

6. Efeitos cardiovasculares do tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico

No geral, a análise dos efeitos do tratamento do LES no desenvolvimento da DCV é problemática, uma vez que podem existir vários fatores confundidores. Os doentes com LES mais avançado, por exemplo, têm uma maior probabilidade de receberem tratamento imunossupressor. Desta forma, a relação entre o uso de glucocorticoides e o risco cardiovascular no LES é controversa.^{23,41}

Ainda assim, a utilização de glucocorticoides tem vindo a ser associada com o desenvolvimento de DCV nestes doentes.^{59,94} Apesar desta terapêutica reduzir a inflamação sistêmica, diminuindo o seu efeito aterogénico, o seu uso correlaciona-se com uma exacerbação de múltiplos FRCV tradicionais, incluindo a hipercolesterolemia, HTA, IMC elevado e diminuição da sensibilidade à insulina, estando associado a um aumento da rigidez da parede arterial.⁶³ Numa meta-análise com 93 estudos, HTA e diabetes *mellitus* ocorreram 4 vezes mais comumente em doentes tratados com glucocorticoides do que em controlos.²² Outro estudo associou ainda o uso de glucocorticoides, em doses equivalentes a pelo menos 10 mg/dia, com um aumento da ocorrência de um evento cardiovascular.^{32,62}

Por outro lado, o *Hopkins Lupus Cohort* reportou que o efeito dos glucocorticoides é independente da atividade da doença e da presença de FRCV tradicionais. A discrepância entre diferentes estudos pode advir das diversas formas como o uso de glucocorticoides é quantificado, incluindo a sua duração e dose.^{22,23,55}

Do mesmo modo, *Burgos et al.* descreveu o uso de azatioprina como um fator de risco independente para DCV no LES, predizendo um risco aumentado em cerca de 3 vezes de EAM e angina nos doentes sob esta terapêutica.^{23,27} Estes achados são também surpreendentes, considerando os efeitos imunossupressores deste fármaco.⁷⁰

Por fim, os efeitos cardiovasculares dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na população em geral, filiados no seu uso frequente em doentes com LES, sugerem que estes agentes podem contribuir para o desenvolvimento de DCV nestes doentes.⁶³ *Hill et al.* estudou esta temática, tendo reportado uma predisposição para eventos cardiovasculares com o uso de AINEs.^{32,34}

V. Medidas preventivas de doença cardiovascular

A prevenção da DCV no LES, com início de medidas de controlo antes do desenvolvimento de doença clínica ou em estadios precoces, parece ser uma forma eficaz para melhorar o prognóstico destes doentes. Assim, o controlo do risco cardiovascular nos doentes com LES é essencial, requerendo medidas de controlo do LES, intervenções agressivas de combate aos FRCV tradicionais, alteração da medicação glucocorticoide, uso de antimaláricos e eventual suplementação de vitamina D.^{55,59,73}

1. Rastreio de Doença Cardiovascular

As recomendações europeias e norte-americanas atuais ditam que todos os doentes com LES devem ser anualmente rastreados para a presença de FRCV tradicionais, como a HTA, dislipidemia e diabetes *mellitus*.^{27,66}

No entanto, estudos têm mostrado que o cálculo e estratificação do risco cardiovascular através dos *scores* tradicionais nestes doentes não são suficientes.⁸⁹ Deste modo, a utilização de métodos alternativos, como várias técnicas imagiológicas de avaliação cardiovascular, pode ser importante.^{84,95}

Por conseguinte, a ecografia carotídea e a tomografia computadorizada das artérias coronárias são métodos seguros, não invasivos e exatos para a investigação da extensão da aterosclerose subclínica.^{27,71} Na verdade, a ecografia da artéria carótida permite a avaliação de um marcador direto da doença aterosclerótica (a placa carotídea) e do risco de ocorrência de eventos ateroscleróticos (o espessamento da camada íntima).^{29,70,75} O nível de calcificação da artéria coronária na tomografia, para além de ser preditivo de futuros eventos cardiovasculares, relaciona-se com os achados na angiografia coronária, evitando desta forma a realização de um procedimento invasivo.^{29,43,69}

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único permite a avaliação da perfusão do miocárdio. Estudos revelaram que cerca de 35 a 38% dos doentes com LES apresentam anomalias neste exame, indicativas de dano microvascular, causado, por exemplo, por aterosclerose subclínica.³⁷ Adicionalmente, é de notar que uma perfusão miocárdica anormal é um dos únicos marcadores que tem vindo a ser sistematicamente associado à ocorrência de eventos cardiovasculares nestes doentes.^{27,80}

Recentemente, a ressonância magnética (RM) tem emergido como uma técnica segura e não invasiva de avaliação da aterosclerose.⁶⁹ Por outro lado, este método pode ser importante na vigilância cardíaca nos doentes com LES, uma vez que permite a identificação de lesões fibróticas do miocárdio, as quais são um preditor independente de *outcomes* cardíacos adversos.⁹⁶ Adicionalmente, a RM permite objetivar a presença de edema do miocárdio subclínico, sugestivo de miocardite.⁹⁷

Por último, o ecocardiograma transtorácico (EcoTT) pode permitir a identificação de disfunção cardíaca secundária à DCV no LES. Uma vez que é eficaz e acessível, a realização de EcoTT regularmente poderá implicar o início da terapêutica numa fase mais precoce, assegurando uma redução das taxas de morbimortalidade.^{37,69}

2. Controlo dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais

Tal como na população em geral, a prevenção da DCV e tratamento dos FRCV nos doentes com LES devem ser iniciados por medidas de alteração do estilo de vida, de forma a minimizar o risco cardiovascular de base. Estudos têm comprovado que a cessação tabágica⁴⁸, controlo do peso e do perímetro abdominal e a realização de um plano equilibrado de exercício físico aeróbio podem ser benéficos nestes doentes.^{29,51,73}

Os efeitos da dieta na redução de FRCV tradicionais modificáveis no LES ainda continuam por esclarecer.^{73,98} No entanto, uma dieta rica em frutas, vegetais e fibras, com restrição de gorduras saturadas, açúcar e sal tem vindo a ser recomendada.²⁹

2.1. Hipertensão Arterial

Nos doentes com LES, a tensão arterial alvo deve ser a recomendada para todas as outras condições de elevado risco cardiovascular (130/80 mmHg).^{29,48} Porém, ainda nenhum agente anti-hipertensor foi considerado ideal nesta patologia.²⁷

Em doentes com nefrite lúpica, os inibidores da enzima conversora da angiotensina são geralmente os fármacos de primeira linha de tratamento. Por outro lado, na população em geral, os diuréticos tiazídicos são uma opção segura, mas os seus efeitos diabetogénicos e dislipidémicos devem ser sempre considerados nos doentes com LES. Por fim, os bloqueadores dos canais β podem precipitar o fenómeno de Raynaud, pelo que devem ser usados com precaução no LES.^{27,48}

2.2. Dislipidemia e efeitos das estatinas

Ao inibirem a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, as estatinas bloqueiam a via responsável pela síntese hepática de colesterol, constituindo uma excelente opção terapêutica em doentes com dislipidemia.^{10,73,99} Além disso, estes fármacos possuem ações pleiotrópicas moduladoras inflamatórias e imunológicas, uma vez que a inibição da HMG-CoA redutase diminui também a produção de proteínas importantes nas vias de sinalização da membrana celular, nomeadamente a Ras, Rho e proteína G. Desta forma, as estatinas inibem indiretamente a ativação de células B auto-reativas e diminuem os níveis de IL-6, IL-17, IFN- γ e TNF- α . Adicionalmente, promovem a proliferação de células musculares lisas aquando a reparação endotelial.^{55,73,100}

Existem alguns estudos sobre o uso desta terapêutica no LES. Um estudo realizado com 64 mulheres com esta patologia reportou que a atorvastatina durante oito semanas melhorou a capacidade de vasodilatação.⁴⁸ No entanto, o *Lupus Atherosclerosis Prevention Study*, o qual estudou 200 doentes com LES ao longo de um período de dois anos, provou que a atorvastatina, apesar de diminuir os níveis de colesterol total em doentes com LES, não produz efeitos significativos no espessamento da camada íntima carotídea nem nas placas de ateroma subclínicas.^{63,73} Além disso, este fármaco não conseguiu prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares, nem alterou os níveis de marcadores inflamatórios.^{4,59}

Ainda assim, tem sido sugerido que todos os doentes com LES devem monitorizar o seu perfil lipídico anualmente e receber medicação hipolipemiante, principalmente estatinas, sempre que exista indicação.⁵⁵ Segundo as recomendações europeias atuais, o valor-alvo de LDL depende do risco cardiovascular global do doente, o qual deve ser calculado segundo o SCORE, que se baseia na idade, sexo, tensão arterial sistólica, *status* tabágico, valor de colesterol total e valor de HDL. Portanto, o LDL deverá ser inferior a 115 mg/dL em doentes com risco moderado (SCORE >1% e <5%), a 100 mg/dL em doentes com risco elevado (SCORE \geq 5% e <10%, com um FRCV *major*) e a 70 mg/dL em doentes com risco muito elevado (SCORE \geq 10%, com doença vascular, com diabetes *mellitus* com repercussão de função de órgão ou com doença renal moderada ou severa). Outras publicações sugerem que o valor-alvo do LDL deverá ser inferior a 100 mg/dL em doentes em prevenção primária e a 70 mg/dL na prevenção secundária após um evento cardiovascular^{55,73}

3. Agentes modificadores de doença e novas terapêuticas

3.1. Efeitos da hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é um antimalárico com propriedades imunomoduladoras usado frequentemente para o controlo do LES.¹² Porém, o seu mecanismo de ação ainda não é conhecido. Alguns autores têm sugerido que este fármaco reduz a ativação das células dendríticas, mas este processo ainda não foi provado cientificamente.¹⁰ Ainda assim, estudos têm demonstrado um efeito favorável nos perfis lipídicos e no controlo glicémico nos doentes com LES que utilizam esta terapêutica, com uma correlação negativa significativa entre o seu uso e a presença de aterosclerose.^{44,48,101} Por outro lado, a hidroxicloroquina reduz a produção de IFN tipo I, TNF- α e de NETs, diminuindo a inflamação endotelial. Adicionalmente, este fármaco possui ainda propriedades anti-trombóticas.^{7,102}

Na verdade, um estudo recente mostrou que o uso de hidroxicloroquina durante 3 meses reduziu significativamente os níveis de colesterol total e triglicéridos em doentes com LES, diminuindo o espessamento da camada íntima da artéria aorta e a dimensão de placas carotídeas na ecografia. Além disso, esta terapêutica minimiza a hipercolesterolemia induzida pelos glucocorticoides, quando os dois fármacos são usados em simultâneo.^{27,29,55} Desta forma, o uso de hidroxicloroquina deve ser considerado em todos os doentes que possuam alteração do metabolismo dos lípidos e diabetes *mellitus*.²⁹

O seu papel nos *outcomes* cardiovasculares é menos evidente. Ainda assim, a sua utilização tem sido reportada como protetora contra o desenvolvimento de DCV, conferindo em alguns estudos uma redução de 50-60% do risco de eventos cardiovasculares trombóticos.^{23,44} Outros estudos referem ainda uma redução das taxas de mortalidade cardiovascular globais.⁷³

3.2. Utilização de Micofenolato de Mofetil (MMF)

O MMF é um agente imunossupressor usado frequentemente no LES, exercendo efeitos citostáticos nas células T e B proliferativas, promovendo a apoptose de monócitos e macrófagos e reduzindo a produção de várias citocinas pró-inflamatórias.⁵¹

Assim, este fármaco possui efeitos anti-aterogénicos. Num estudo efetuado em doentes com estenose da artéria carótida, duas semanas de tratamento com MMF diminuíram os infiltrados endoteliais de células T CD4⁺ e as dimensões de placas de ateroma. Porém, estes efeitos não estão ainda comprovados em doentes com LES.^{27,51,80}

Adicionalmente, este agente consegue inibir a NADPH-oxidase, reduzindo o *stress* oxidativo característico do LES.^{4,27}

3.3. Terapêutica dirigida às células B

Uma vez que a ação das células B no desenvolvimento de aterosclerose depende do seu subtipo, ainda não está completamente esclarecido de que forma a terapêutica dirigida a estas células, como o agente anti-CD20 *Rituximab*, pode influenciar o desenvolvimento e progressão da aterosclerose.^{10,27,38}

No entanto, estudos têm mostrado que esta terapêutica parece exercer um maior efeito nas células B-2.⁸⁸ Na verdade, dois estudos mostraram que a depleção de células B com anticorpos anti-CD20 reduziu significativamente a aterosclerose em ratos com os genes *apoE*^{-/-}. Outros estudos semelhantes mostraram uma melhoria do perfil lipídico, com aumento dos níveis de HDL, em doentes com LES sob esta terapêutica.^{27,58,103} Por fim, outro estudo demonstrou que o *Rituximab*, quando administrado num estadio muito precoce, pode prevenir o desenvolvimento de IC irreversível no LES.³⁸

3.4. Agentes anti-inflamatórios e imunossupressores em estudo

Uma vez que a inflamação representa a base para o aumento do risco cardiovascular no LES, o uso de terapêutica anti-inflamatória tem sido proposto como forma de prevenção de DCV nestes doentes.⁶⁴ Além disso, vários estudos recentes têm avaliado a influência de diversos imunossupressores no processo aterosclerótico. O tratamento contínuo com alguns destes agentes, como a ciclosporina, tem surtido um efeito redutor do espessamento da camada íntima carotídea. Estes resultados parecem, por isso, sugerir que o controlo do LES com agentes não esteroides pode proteger contra o desenvolvimento e progressão da aterosclerose nestes doentes.^{70,72}

Os benefícios dos agentes anti-TNF nos *outcomes* cardiovasculares no LES têm sido reportados em vários estudos, uma vez que estes agentes melhoram a função endotelial e o perfil lipídico de doentes com doença inflamatórias crónicas.^{58,63} No entanto, o seu papel na redução do risco cardiovascular no LES continua por esclarecer.^{32,104}

A utilização de péptidos imitadores da ApoA1 na prevenção da aterosclerose encontra-se atualmente em estudo. Estes péptidos permitem o restabelecimento da atividade anti-inflamatória e antioxidante do HDL, impedindo, portanto, a oxidação do LDL

e a sua incorporação por macrófagos. Em modelos animais, estes agentes têm reduzido significativamente a aterosclerose prematura; assim, esta terapêutica poderá constituir uma opção eficaz e segura no futuro.^{27,48}

Os anticorpos monoclonais anti-IL-10 têm sido usados em certos estudos e têm mostrado efeitos protetores no LES, provando que os efeitos promotores de doença desta citocina predominam sobre os protetores. No entanto, os efeitos destes anticorpos no desenvolvimento de aterosclerose no LES ainda não são conhecidos, pelo que se aconselha a realização de mais estudos.^{4,7}

Finalmente, a ação de vários inibidores do INF- α no desenvolvimento da aterosclerose está a ser estudada.²⁷ Entre estes, um anticorpo monoclonal anti-INF- α tem evidenciado provas relativamente à sua segurança e eficácia, mas a sua validação está dependente do resultado de outros estudos.⁷

VI. Grupos de alto risco cardiovascular no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Tal como descrito em capítulos anteriores, os doentes com LES apresentam um risco cardiovascular superior ao da população em geral. Este risco deriva de dois fatores principais: um relacionado diretamente com os níveis inflamatórios e imunes da doença de base e outro com a maior prevalência de FRCV tradicionais.

Assim, importa identificar, dentro da diversidade própria do LES, os doentes com maior risco vascular, nos quais as medidas preventivas deverão ser mais rigorosas em termos de intensidade e frequência. Ora, certos parâmetros descritos nesta revisão (**tabela 1**), como influenciadores do risco cardiovascular nestes doentes, apesar de não estarem totalmente esclarecidos em termos de fisiopatogenia, permitem-nos propor um grupo de alto risco cardiovascular nos doentes com LES.

Tabela 1. Fatores que conferem um alto risco cardiovascular nos doentes com LES.

AVC – Acidente Vascular Cerebral; FRCV – Fatores de Risco Cardiovasculares; LAC – Anticoagulante Lúpico.

2 ou mais FRCV tradicionais
História familiar (1º grau) de doença cardíaca isquémica ou AVC precoce
Atividade da doença persistente (3 ou mais <i>flares</i> / ano)
Dose de corticoterapia sistémica \geq a 10mg de Prednisolona
Presença de pelo menos 1 dos anticorpos antifosfolípidicos (anticardiolipina e anti-beta2-glicoproteína I) em título moderado a alto ou LAC positivo

Desta forma, os doentes que apresentarem pelo menos dois destes parâmetros devem ser objeto de um plano de vigilância ativa regular, com medidas profiláticas e terapêuticas específicas, que visem alvos mais exigentes (**tabela 2**).

Tabela 2. Medidas profiláticas e terapêuticas para o grupo de doentes com alto risco cardiovascular no LES.

FC – Frequência Cardíaca; HbA1c – Hemoglobina Glicosilada; IMC – Índice de Massa Corporal; LDL – Lipoproteína de Baixa-Densidade; LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; MMF - Micofenolato de Mofetil; TA - Tensão Arterial.

Vigilância da TA, FC, peso corporal e glicemia capilar em jejum de 4 em 4 meses; Doseamento da HbA1c anual
Exercício físico aeróbico pelo menos 2x/semana
Avaliação e seguimento por nutricionista para IMC-alvo
Doppler carotídeo e Ecocardiograma anuais (independentemente dos sintomas)
Antiagregação plaquetária (Ácido acetilsalicílico 100mg/dia ou equivalente)
Terapêutica específica para alvos de TA \leq 130/80mmHg, HbA1c \leq 6% e LDL \leq 70mg/dL
Hidroxicloroquina contínua ajustada ao peso (exceto em casos de intolerância ou contra-indicação)
Intensificação do controlo da atividade do LES com terapêutica imunossupressora (privilegiando fármacos como o MMF), mesmo na ausência de sintomatologia específica de LES

VII. Conclusão

Considerando as elevadas taxas de incidência e prevalência de eventos cardiovasculares nos doentes com LES, assim como os altos índices de mortalidade atribuídos à DCV, vários autores têm vindo a descrever estes doentes como um grupo com alto risco cardiovascular.⁶⁸

Assim, para além dos rastreios de HTA, dislipidemia e diabetes *mellitus*, certos métodos de investigação cardiovascular, como a ecografia carotídea e o EcoTT, parecem ser importantes no diagnóstico precoce de DCV. Medidas agressivas de controlo dos FRCV tradicionais, como a cessação tabágica e utilização de medicação anti-hipertensora e hipolipemiante que atinjam os valores-alvo recomendados, associadas a terapêuticas dirigidas às características inflamatórias e imunossupressoras do LES, como a hidroxicloroquina e o MMF, parecem ser o melhor método de controlo da DCV. Na verdade, estudos têm comprovado que estes métodos e agentes permitem a prevenção de *outcomes* cardiovasculares de pior prognóstico, ao atuarem sinergicamente sobre a globalidade dos preditores de risco desta patologia.

Nesta revisão e com base na evidência atual, é proposta a seleção de um subgrupo de doentes com LES e risco cardiovascular particularmente elevado (com base num conjunto de parâmetros), os quais beneficiarão de vigilância e medidas profiláticas e terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) específicas, no sentido de prevenir e/ou adiar a DCV. No entanto, o benefício deste tipo de medidas necessita de validação em estudos prospetivos, com *follow-up* adequado a este tipo de manifestações.

Em conclusão, novas investigações sobre esta temática são essenciais e necessárias, particularmente para a identificação de doentes com alto risco cardiovascular e validação de parâmetros de prognóstico, em simultâneo com a investigação de agentes terapêuticos eficazes e seguros, que possam prevenir e alterar a evolução da DCV no LES.

Referências Bibliográficas

1. Agmon-Levin N, et al. Systemic lupus erythematosus one disease or many? *Elsevier Autoimmun Rev.* 2012;(11):593–5.
2. Xiao G, Zuo X. Epigenetics in systemic lupus erythematosus (Review). *Biomed Rep.* 2016;4:135–9.
3. Borba EF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48(4):196–207.
4. Wade NS, Major AS. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Insights into a complex co-morbidity. *J Thromb Haemost.* 2015;106(5):849–57.
5. Gottschalk TA, et al. Pathogenic inflammation and its therapeutic targeting in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6.
6. Podolska MJ, et al. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res.* 2015;8:161–71.
7. Wigren M, et al. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: common mechanisms and possible targets for intervention. *J Intern Med.* 2015;278:494–506.
8. Mirabelli G, et al. One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;(33):414–25.
9. Lisnevskaja L, et al. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014 May 30;(384):1878–88.
10. Quinlan C, et al. Why are kids with lupus at an increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Nephrol.* 2015.
11. Pons-Estel GJ, et al. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Elsevier Inc Arthritis Rheum.* 2008;39:257–68.
12. Viridis A, et al. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(277).
13. Thomas G, et al. Mortality Associated with Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2503–11.
14. Lerang K, et al. Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Lupus.* 2014;(23):1546–52.
15. Fernández-Nebro A, et al. Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):1–9.
16. Elfving P, et al. Mortality and causes of death among incident cases of systemic lupus erythematosus in Finland 2000–2008. *Lupus.* 2014;(23):1430–4.
17. Yu C, et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Elsevier J Autoimmun.* 2014;(48–49):10–3.
18. Kuhn A, et al. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Elsevier J Autoimmun.* 2014;(48–49):14–9.

19. Kuhn A, et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;(112):423–32.
20. Hoang V, et al. ANA-Negative Lupus presenting with heart failure and severe valvular dysfunction: case report and review of the literature. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2015;XI(3):186–8.
21. Sarzi-Puttini P, et al. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases: An update. *Elsevier Autoimmun Rev.* 2010;(9):849–52.
22. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(3):255–62.
23. Schoenfeld SR, et al. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: A systematic review. *Elsevier.* 2013;43:77–95.
24. Von Feldt JM. The cardiovascular threat of lupus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(10):505.
25. Thomas GN, et al. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the causes and possible prevention. 2002;8(1):26–32.
26. Ben-Zvi I, et al. The impact of inflammatory rheumatic diseases on the presentation, severity, and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Rheumatol.* 2014;35:233–7.
27. Skaggs BJ, et al. The role of the immune system in atherosclerosis: molecules, mechanisms and implications for management of cardiovascular risk and disease in patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;8(4):214–23.
28. Quinlan C, et al. The vascular phenotype of children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(1307–1316).
29. Elliot JR, et al. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Elsevier.* 2009;23:481–94.
30. Ansari A, et al. Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Management. *Tex Heart Inst J.* 1985;12(1):9–21.
31. Amaya-Amaya J, et al. Cardiovascular Disease in Latin American Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional Study and a Systematic Review. *Hindawi Publ Corp - Autoimmune Dis.* 2013;1–20.
32. Mnakad R. Atherosclerotic Vascular Disease in the Autoimmune Rheumatologic Patient. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(21):1–10.
33. Chen P-Y, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with cardiac symptoms. *Elsevier Am J Emerg Med.* 2014;32:1117–9.
34. Korman BD, et al. Inflammatory expression profiles in monocyte to macrophage differentiation in patients with systemic lupus erythematosus and relationship with atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16.
35. Breed ER, Binstadt BA. Autoimmune Valvular Carditis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(1).
36. Glancy D, et al. Electrocardiograms in a Woman with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Cardiol.* 2016;117.
37. Barutcu A, et al. Evaluation of early cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus with or without anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 2015;24:1019–28.

38. Mavrogeni S, et al. Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance. Elsevier. 2014;559–61.
39. Eder L, et al. The correlation between carotid artery atherosclerosis and clinical ischemic heart disease in lupus patients. *Lupus*. 2014;23:1142–8.
40. Sinicato NA, et al. Risk Factors in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:15–9.
41. Wu G, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Elsevier Autoimmun Rev*. 2015;15:22–37.
42. Roldan PC, et al. Aortic Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Sunnyvale*. 2014;5.
43. Asanuma Y, et al. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25).
44. Roman MJ, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399-406.
45. Bartels CM, et al. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US Population-Based Cohort. *J Rheumatol*. 2014;41(4):680–7.
46. Frieri M. Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Role of Proinflammatory Cytokines and Therapeutic Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:25–32.
47. Nascimento IS, et al. Aspetos da Aterosclerose e do Síndrome Metabólico no Lúpus Eritematoso Sistémico. *Acta Reumatol Port*. 2010;35:294–300.
48. McMahon M, et al. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(2):227–41.
49. Castejon R, et al. Metabolic syndrome is associated with decreased circulating endothelial progenitor cells and increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:129–36.
50. Demir S, et al. Metabolic syndrome is not only a risk factor for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus but is also associated with cumulative organ damage: a cross-sectional analysis of 311 patients. *Lupus*. 2016;25:177–84.
51. Iaccarino L, et al. Premature coronary heart disease in SLE: can we prevent progression? *Lupus*. 2013;22:1231–42.
52. Ahmad Y, Shelmerdine J. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology*. 2007;46:983–8.
53. Ballocca F, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1435–41.
54. Yuan J, et al. Dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and B-type natriuretic peptide levels. *Biomed Rep*. 2016;4:68–72.
55. Tselios K, et al. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Elsevier - Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):604-10.
56. Santos M., et al. Cardiovascular Risk Profile in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study of Female Patients. *Acta Reumatol Port*. 2010;35:325–32.

57. Montecucco F, et al. Impact of Systemic Inflammation and Autoimmune Diseases on apoA-I and HDL Plasma Levels and Functions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:455–82.
58. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. *Natl Cent Biotechnol Inf*. 2015.
59. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: The Role of Traditional and Lupus Related Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4(2):116–22.
60. Jiang F, et al. Smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1885–92.
61. Sacre K, et al. Overweight Is a Major Contributor to Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients at Apparent Low Risk for Cardiovascular Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48).
62. Lertratanakul A, et al. Risk Factors in the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2014;66(8):1177–85.
63. Lindhardsen J, et al. Management of Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Inflammatory Diseases: Current Evidence and Future Perspectives. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(1):1–8.
64. Faccini A, et al. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J*. 2016;1–11.
65. Yilmaz S, et al. Association between Serum Total Antioxidant Status and Coronary Microvascular Functions in Patients with SLE. *Wiley Period*. 2012;1218–23.
66. Duarte C, et al. Perfil de risco cardiovascular numa população portuguesa de doentes com LES. *Acta Reumatol Port*. 2009;34:349–57.
67. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):597–605.
68. Schuett KA, Lehrke M. High-Risk Cardiovascular Patients: Clinical Features, Comorbidities, and interconnecting Mechanisms. *Front Immunol*. 2015;6:1–9.
69. Lin K, et al. Imaging of cardiovascular complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:1126–34.
70. Kisiel B, et al. Systemic Lupus Erythematosus: the influence of disease-related and classical risk factors on intima media thickness and prevalence of atherosclerotic plaques - a preliminary report. Beneficial effect of immunosuppressive treatment on carotid intima media thickness. *Acta Cardiol*. 2015;70(2):169–75.
71. Telles RW, et al. Progression of carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1293–300.
72. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Elsevier Autoimmun Rev*. 2016;15:16–21.
73. Soubrier M, et al. Do all lupus patients need statins? *Elsevier Masson*. 2013;80(3):244–9.
74. Julian L, et al. Cardiovascular and Disease Related Predictors of Depression in SLE. *Arthritis Care Res Hoboken*. 2011;63(4):542–9.

75. Liu C, et al. Early Evaluation of Carotid Elasticity by an Instantaneous Wave Intensity Technique in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Ultrasound Med.* 2014;33:2125–9.
76. Ketelhuth DFJ, et al. Modulation of Autoimmunity and Atherosclerosis – Common Targets and Promising Translational Approaches Against Disease. *Circ J.* 2015;79:924–33.
77. Gustafsson J, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11.
78. Clement M, et al. CD4+CXCR3+ T cells and plasmacytoid dendritic cells drive accelerated atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *Elsevier J Autoimmun.* 2015;63:59–67.
79. Ahmad HM, et al. Higher circulating levels of OxLDL % of LDL are associated with subclinical atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2014;34:617–23.
80. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482–9.
81. Cates AM, et al. Interleukin 10 hampers endothelial cell differentiation and enhances the effects of interferon a on lupus endothelial cell progenitors. *Rheumatology.* 2015;54:1114–23.
82. Zhuang H, et al. Animal models of interferon signature positive lupus. *Front Immunol.* 2015;6.
83. Hagberg N, Ronnblom L. Systemic Lupus Erythematosus – A Disease with A Dysregulated Type I Interferon System. *Scand J Immunol.* 2015;199–207.
84. Mak A, Kow NY. Imbalance between Endothelial Damage and Repair: A Gateway to Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Hindawi Publ Corp.* 2014;1–11.
85. Somers EC, et al. Type I Interferons Are Associated with Subclinical Markers of Cardiovascular Disease in a Cohort of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Plos One.* 2012;7(5).
86. Cederholm A, et al. Decreased Binding of Annexin V to Endothelial Cells A Potential Mechanism in Atherothrombosis of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2005;25:198–203.
87. Teixeira PC, et al. Biomarkers for cardiovascular risk assessment in autoimmune diseases. *Proteomics - Clin Appl.* 2015;9:48–57.
88. Tsiantoulas D, et al. Targeting B Cells in Atherosclerosis Closing the Gap From Bench to Bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:296–302.
89. Lee AB, et al. Traditional risk factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Intern Med J.* 2006;36:237–43.
90. Bultink IEM. Prospective cohort studies on risk factors for cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a major challenge. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(107).
91. Djokovic A, et al. Association between Cardiac Manifestations and Antiphospholipid Antibody Type and Level in a Cohort of Serbian Patients with Primary and Secondary Antiphospholipid Syndrome. *IMAJ.* 2014;16:162–7.
92. Teixeira PC, et al. Autoantibodies to Apolipoprotein A-1 in Cardiovascular Diseases: Current Perspectives. *Hindawi Publ Corp Clin Dev Immunol.* 2012.

93. Svenungsson E, et al. Decreased levels of autoantibodies against apolipoprotein B-100 antigens are associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2015;181:417–26.
94. Sawah S., et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2016;2.
95. Croca SC, Rahman A. Imaging Assessment of Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Hindawi Publ Corp Clin Dev Immunol*. 2012;1–7.
96. Seneviratne MG, et al. Prevalence, distribution and clinical correlates of myocardial fibrosis in systemic lupus erythematosus: a cardiac magnetic resonance study. *Lupus*. 2015;0:1–9.
97. Zhang Y, et al. Myocardial T2 mapping by cardiovascular magnetic resonance reveals subclinical myocardial inflammation in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:389–97.
98. Huerta MDR, et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Elsevier - Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:463–70.
99. Tu H, et al. Dual effects of statins therapy in systemic lupus erythematosus and SLE-related atherosclerosis: The potential role for regulatory T cells. *Elsevier Atheroscler*. 2012;222:29–33.
100. Sahebkar A, et al. Statin impact on disease activity and C-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Elsevier Autoimmun Rev*. 2015;12.
101. Hage MP, et al. A favourable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2014;5(4):77–85.
102. Teague H, Mehta NN. The Link Between Inflammatory Disorders and Coronary Heart Disease: a Look at Recent Studies and Novel Drugs in Development. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(3).
103. Fernández-Nebro A, et al. The effects of rituximab on the lipid profile of patients with active systemic lupus erythematosus: results from a nationwide cohort in Spain (LESIMAB). *Lupus*. 2014;23:1014–22.
104. Zhang Y. Vulnerability of atherosclerotic plaques is associated with type I interferon in a murine model of lupus and atherosclerosis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):14871–81.