



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Lúpus Eritematoso Sistémico e Aterosclerose Prematura**

Rita Matos Prata

---

**MAIO'2018**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

## **Lúpus Eritematoso Sistémico e Aterosclerose Prematura**

Rita Matos Prata

**Orientado por:**

Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Catarina Mota da Silva

---

**MAIO'2018**

## RESUMO:

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune multissistémica, com etiopatogenia complexa e multifatorial. Associa-se reconhecidamente a maior incidência de doença cardiovascular, que constitui atualmente a principal causa de morbimortalidade a longo prazo. A aterosclerose prematura que acompanha a doença resulta da complexa interação de fatores de risco tradicionais e específicos da doença. Apresenta-se um caso de enfarte agudo do miocárdio (EAM) em idade jovem numa mulher com LES, enfatizando a importância de definir a fisiopatologia da aterosclerose prematura no LES e validar novas estratégias de diagnóstico, monitorização e intervenção clínica.

## SUMMARY:

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disorder with a complex and multifactorial etiopathogenesis. Incidence rates of cardiovascular disease are higher in SLE, which constitutes its major cause of long term morbidity and mortality. The pathogenesis of premature atherosclerosis in SLE is due to a complex interaction between traditional and disease-related factors. We present a case of acute myocardial infarction in a young female SLE patient. This case emphasizes the importance of expanding our understanding of the mechanisms behind premature atherosclerosis in SLE and the need to validate new and improved strategies of diagnosis, monitoring and clinical intervention.

**PALAVRAS CHAVE:** lúpus eritematoso sistémico, doença cardiovascular, aterosclerose, fatores de risco

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	3
CASO CLÍNICO .....	4
DISCUSSÃO.....	6
Fisiopatologia/Etiopatogenia.....	7
Diagnóstico, monitorização e abordagem terapêutica – Panorama atual .....	11
Diagnóstico precoce e definição de prognóstico .....	12
Futuras abordagens terapêuticas.....	15
CONCLUSÃO .....	16
BIBLIOGRAFIA.....	17

## INTRODUÇÃO

O Lúpus eritematoso sistémico (LES) constitui uma doença autoimune multissistémica que afeta sobretudo mulheres jovens. A sua etiologia não está completamente definida, sendo reconhecidamente multifatorial, com contribuição de fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos. É uma patologia inflamatória crónica complexa, com manifestações, evolução e prognóstico variáveis, apresentando um curso recidivante, caracterizado pela alternância entre períodos de remissão e de atividade da doença (1,2).

O prognóstico do LES tem melhorado de forma marcada ao longo das últimas décadas, apresentando, atualmente, uma taxa de sobrevivência de 90% a 10 anos (1). Mesmo assim, o risco de mortalidade de doentes com LES mantém-se três vezes superior ao da população em geral. Atualmente, a patologia cardiovascular constitui a principal causa de morbimortalidade a longo prazo nos doentes com esta patologia (3).

Globalmente, doentes com LES apresentam uma maior incidência de doença cardiovascular (DCV), com eventos documentados precocemente quando comparados com controlos (4). Em doentes com LES e idade inferior a 35 anos, o enfarte agudo do miocárdio (EAM) é a manifestação inaugural mais comum de doença arterial coronária (DAC). Nesta população, o processo de disfunção endotelial e aterosclerose apresenta-se acelerado, constituindo o principal fator etiopatogénico responsável pelo risco cardiovascular desproporcional (5). A patogénese da aterosclerose prematura no LES é complexa e apenas parcialmente compreendida. Fatores de risco tradicionais são mais prevalentes na população com LES, mas isoladamente não explicam o aumento do risco observado (6,7). Este fenómeno parece resultar da interação complexa entre fatores de risco tradicionais e fatores de risco específicos da doença, entre os quais, atividade, duração e dano cumulativo da doença, mediadores inflamatórios solúveis, fenótipo/comorbilidades específicos da doença e iatrogenia associada à corticoterapia (8).

Apresenta-se um caso de EAM em idade jovem numa mulher com LES, pretendendo-se caracterizar o fenómeno de aterosclerose prematura desta patologia, ilustrar a sua complexidade fisiopatológica e discutir novas abordagens futuras de prevenção, diagnóstico e monitorização da DCV associada ao LES.

## CASO CLÍNICO

Uma mulher de 32 anos, com diagnóstico prévio de LES, com atingimento cutâneo e articular, foi admitida no serviço de urgência por quadro de dor precordial opressiva, sem irradiação, acompanhada de náusea e episódio de vômito com cerca de 3 horas de evolução. Fumadora, com carga tabágica de 10 unidades maço/ano, aparentemente sem outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Encontrava-se medicada com deflazacorte 15mg/dia, hidroxicloroquina 200 mg/dia e buspirona 5 mg/dia. Sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

À observação apresentava-se vígil, orientada e colaborante, ansiosa; eupneica em ar ambiente, com IMC de 18,6 kg/m<sup>2</sup>, TA 128/100 mmHg e FC 62 bpm. O exame cardiopulmonar, abdominal e dos membros não mostrou alterações de relevo.

Laboratorialmente, destacava-se neutrofilia ( $7,71 \times 10^9/L$ ) e linfopénia ( $0,65 \times 10^9/L$ ) sem alteração da contagem leucocitária total ( $8,95 \times 10^9/L$ ), contagem plaquetária normal ( $189 \times 10^9/L$ ); função renal mantida (creatinina 0,8 mg/dL e ureia 31 mg/dL); lactato desidrogenase (LDH) 680 U/L, creatinina quinase (CK) 1528 U/L (VR 26-140U/L), CK-MB 206,80 ng/mL (VR <3,6 ng/mL) e troponina I 64,44 ng/mL (VR <0,05 ng/mL).

O electrocardiograma (ECG) à admissão revelou padrão de bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) *de novo*. O ecocardiograma transtorácico de urgência demonstrou hipocinésia apical com compromisso da função ventricular esquerda.

Estabelecido o diagnóstico de EAM com supra-desnívelamento do segmento ST, iniciou dupla antiagregação plaquetar com ácido acetilsalicílico e clopidogrel e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular.

Neste contexto, realizou angiografia coronária de urgência que revelou lesão oclusiva no segmento proximal-médio da artéria descendente anterior, com restantes vasos sem evidência de doença coronária significativa. Foi submetida a angioplastia primária com implantação de *stent* convencional metálico, ficando internada na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários (UTIC).

O quadro clínico evoluiu como classe I da classificação de Killip Kimball (sem evidência de congestão pulmonar), CK máximo de 1528 U/dL, sem recorrência de angor, sem manifestações de insuficiência cardíaca ou disritmias, com BCRE intermitente.

O ecocardiograma realizado durante o internamento revelou ventrículo esquerdo com cavidades não dilatadas e paredes não hipertrofiadas, função sistólica global conservada (fração de ejeção média de 53%), observando-se hipocinésia moderada de todos os segmentos apicais e segmentos médios do septo-anterior e parede anterior, aurícula esquerda discretamente dilatada, cavidades direitas não dilatadas, com função ventricular direita conservada e pequena lâmina de derrame pericárdico, sem repercussão hemodinâmica significativa.

Da investigação adicional realizada, destacava-se: anticorpos (Ac.) antinucleares e citoplasmáticos (ANA) positivos até à diluição 1/320 (padrão mosqueado), Ac. anti-ds-DNA > 200 UI/ml, Ac. anti-Sm, Ac. anti-RNP positivos; hipocomplementémia com factor C3 diminuído e fator C4 dentro dos valores da normalidade; anticoagulante lúpico, Ac. anticardiolipina e Ac. anti-beta2-glicoproteína negativos; proteínas C e S e resistência à proteína C ativada sem alterações; doseamentos de antitrombina III, plasminogénio, alfa2-antiplasmina, inibidor do plasminogénio tecidual (PAI-1) e homocisteína dentro dos valores de referência. Realizado ecodoppler dos membros inferiores que revelou sinais de trombose venosa antiga da veia popliteia direita e de veia no trajeto da safena interna esquerda. A tomografia computadorizada torácica mostrou apenas calcificação aterosclerótica da artéria coronária ântero-inferior esquerda.

Teve alta após 7 dias de internamento, duplamente antiagregada e com otimização da restante terapêutica cardiovascular, mantendo a medicação previamente realizada em ambulatório e seguimento em consulta de Doenças Autoimunes e Cardiologia.

## DISCUSSÃO

O LES constitui uma doença autoimune de envolvimento multissistêmico. É mais frequente no sexo feminino (9:1), afetando sobretudo mulheres em idade fértil. A sua etiologia não está completamente definida, envolvendo uma resposta inapropriada da imunidade inata e adaptativa modulada por fatores genéticos, ambientais e hormonais. A história natural da doença é caracterizada pelo seu curso recidivante, pautado pela alternância entre períodos de remissão e de atividade. É uma patologia inflamatória crônica complexa, com reconhecida heterogeneidade nas suas manifestações clínicas e serológicas, evolução e prognóstico (1,2).

A evolução no diagnóstico e tratamento do LES permitiu uma melhoria significativa na mortalidade associada ao longo da segunda metade do século XX, de uma taxa de sobrevivência a 10 anos de 60% na década de 50 para 90% na década de 90, alcançando um *plateau* que se tem mantido até aos dias de hoje (1). Todavia, a mortalidade global dos doentes com LES mantém-se três vezes superior ao da população em geral. Elevadas taxas de incidência e prevalência de eventos cardiovasculares têm sido associadas a esta patologia autoimune, constituindo a DCV a causa major de morbidade e mortalidade a longo prazo (3).

Globalmente, doentes com LES apresentam uma maior incidência de DCV, com eventos a surgirem mais prematuramente quando comparados com controlos (4). Apesar do EAM ser, classicamente, um diagnóstico pouco comum em mulheres pré-menopausadas, estima-se que a incidência de EAM em mulheres com LES, no grupo etário dos 35-44 anos, seja 50 vezes superior ao da população em geral (5). A aterosclerose prematura e conseqüente trombose coronária constitui o principal e mais comum fator etiopatogénico envolvido na doença arterial coronária (DAC) na população com LES, apesar do envolvimento coronário mais raramente poder refletir estado de hipercoagulabilidade e/ou envolvimento vasculítico (6,9).

O caso descrito ilustra uma apresentação típica de EAM com supra-desnívelamento do segmento ST. Apesar dos sinais de trombose venosa antiga dos membros inferiores, o estudo analítico pós-episódio da coagulação e sistema fibrinolítico não revelou alterações. A angiografia realizada não revelou lesões sugestivas de processo vasculítico, nomeadamente, a presença de ectasia ou aneurisma coronário, com ou sem estenose/oclusão do vaso afetado.



## **Fisiopatologia/Etiopatogenia**

A estreita relação entre LES e doença aterosclerótica prematura foi há muito identificada, com a primeira descrição do padrão bimodal de mortalidade da doença - mortes no início do curso da doença são atribuíveis a *flares* e intercorrências infecciosas, enquanto que a longo prazo se devem, sobretudo, a doença coronária aterosclerótica (10). Assim, a aterosclerose acelerada, com as suas sequelas a longo prazo, constitui uma das principais causas de morbimortalidade desta patologia autoimune. A prevalência de DAC clínica relatada em várias coortes de doentes com LES varia entre 6-10%, sendo superior à observada na população em geral (11). Para além do risco mais elevado de eventos cardiovasculares, estes estão associados a um pior prognóstico, com internamentos mais prolongados e maior mortalidade intra-hospitalar (12). A incidência de aterosclerose subclínica - avaliada de forma não invasiva através da deteção de alterações hemodinâmicas consequentes da afeção vascular e/ou medição de marcadores indiretos de aterosclerose coronária (13) - também é superior em doentes com LES, com prevalências que rondam os 30-40% nos vários estudos e exames de imagem utilizados (11).

Fatores de risco tradicionais descritos pelo estudo de *Framingham* são mais prevalentes na população com LES, mas por si só não explicam o aumento do risco cardiovascular que se observa nesta população (7). Tem sido descrito que, mesmo após o ajuste para fatores de risco tradicionais, doentes com LES mantêm um risco de desenvolver DCV 7 a 10 vezes superior ao da população em geral (6). Assim sendo, o LES é considerado por muitos autores um fator de risco cardiovascular independente e vários fatores de risco específicos desta patologia têm sido propostos (14).

A **duração da doença**, o **dano cumulativo** representativo de lesão crónica de órgão, avaliado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index* e a **atividade da doença**, estimada a partir do *Systemic Lupus Disease Activity Index (SLEDAI)* foram identificados como fatores importantes para o desenvolvimento de DAC, associando-se de forma independente ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares e a marcadores indiretos de aterosclerose subclínica (8,15).

A **doença renal** é um fator de risco cardiovascular estabelecido na população em geral. A diminuição da função renal, com declínio da taxa de filtração glomerular e aumento da creatinina sérica, constitui um preditor independente de eventos cardiovasculares na

população com LES (8), associando-se a elevadas taxas de eventos, hospitalização e mortalidade (12). Nesta patologia, elevações séricas da creatinina e proteinúria associam-se ao fenótipo aterosclerótico prematuro (15,16), constituindo a hipertensão arterial e a dislipidemia decorrentes potenciais mecanismos explicativos deste fenómeno.

Os **glicocorticóides** apresentam ação anti-inflamatória e imunossupressora potente, constituindo uma das principais armas terapêuticas disponíveis para o tratamento do LES. O seu efeito aterogénico deletério poderia ser simplisticamente deduzido, tendo em conta os seus reconhecidos efeitos metabólicos adversos, com destaque para: distribuição centrípeta do tecido adiposo, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial (17). Vários estudos demonstraram associação entre a corticoterapia e a aterosclerose em doentes com LES. Uma maior duração do tratamento e maior dose cumulativa associam-se ao desenvolvimento de aterosclerose clínica e subclínica e a uma maior prevalência de fatores de risco tradicionais modificáveis (8,15,18). No entanto, tendo em conta a abordagem terapêutica desta patologia, os glicocorticóides representam marcadores indiretos de gravidade do LES, já que maior atividade recente da doença se associa a uma maior dose de corticóides, constituindo um potencial fator de confundimento nesta avaliação (19). Apesar da dificuldade em estimar a contribuição putativa desta terapêutica na aterosclerose prematura do LES, um estudo retrospectivo multivariado demonstrou uma associação independente significativa entre a dose cumulativa de prednisona no ano prévio e o aumento do risco cardiovascular após controlo para a atividade da doença e outros fatores de confundimento (20).

Obsoletamente considerada um processo exclusivamente degenerativo, com acumulação passiva de lípidos na parede endotelial, atualmente, a aterosclerose é definida como uma doença inflamatória, com extenso envolvimento do sistema imune. De forma semelhante à patogénese do LES, a inter-relação complexa de vários mediadores inflamatórios celulares e humorais contribui para a formação e rutura da placa aterosclerótica (21,22). A **inflamação sistémica** que caracteriza o LES tem sido associada à prematuridade do processo aterosclerótico observado nos doentes com esta patologia autoimune (17). Apesar dos mecanismos desta associação não estarem completamente definidos, o desequilíbrio entre lesão endotelial e mecanismos ateroprotectores reúne cada vez mais evidências (14).

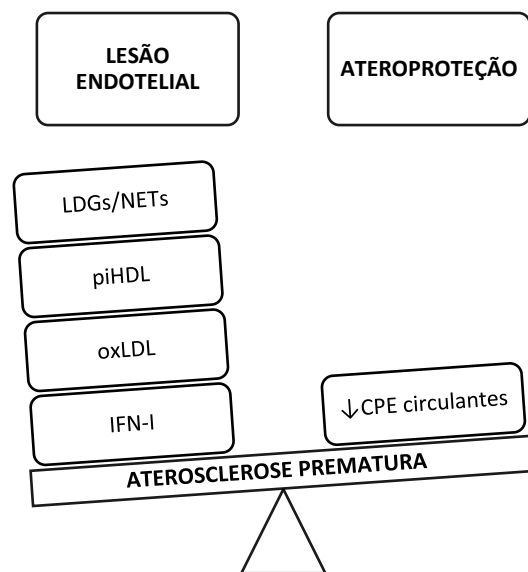


Figura 1 - Inflamação sistêmica na patogênese da aterosclerose prematura do LES – principais mecanismos – Adaptado de M. Giannelou, C.Mavragani (14)

- Lesão endotelial

O interferão (IFN) tipo I, um dos mediadores centrais da patogênese do LES, parece contribuir para a aterogênese prematura. A expressão aumentada deste mediador associa-se de forma independente a marcadores de aterosclerose subclínica, nomeadamente, maior calcificação coronária e espessamento da camada íntima da artéria carótida (14). Este efeito é parcialmente atribuído à sua capacidade de promover o recrutamento endotelial de macrófagos e a sua transformação em células espumosas (4,23). Mais recentemente, pensa-se que o papel do IFN tipo I na inibição da maturação de células musculares lisas possa contribuir para a instabilidade e consequente rutura da placa aterosclerótica (14).

A retenção de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) no espaço subendotelial inicia o processo de formação da placa de ateroma. Na íntima das artérias, as LDLs retidas sofrem modificações oxidativas levando à formação de partículas com fenótipo proinflamatório – LDL oxidada (OxLDL) – que promovem a adesão, quimiotaxia e diferenciação monocítica. A fagocitose das OxLDL pelos monócitos/macrófagos subendoteliais, resulta na sua transformação em células espumosas, elementos essenciais no desenvolvimento da placa aterosclerótica (21). Na população em geral, a associação entre concentrações elevadas de OxLDL séricas e DAC está bem documentada (24). No LES, a peroxidação lipídica parece estar acentuada, associando-

se ao desenvolvimento de aterosclerose clínica e subclínica (14,25). Doentes com LES apresentam níveis séricos aumentados de OxLDL, sendo mais evidente em doentes com história de DCV documentada (14,25,26).

Para além das alterações no perfil LDL, as lipoproteínas de alta densidade (HDL) também estão envolvidas neste processo. Apesar da concentração de HDL influenciar parcialmente o risco aterosclerótico, com níveis reduzidos associados a um maior risco cardiovascular, a função destas lipoproteínas também é relevante (27). No LES, as HDL são disfuncionais, adquirindo um fenótipo proinflamatório (piHDL), com diminuição do transporte reverso de colesterol e diminuição da atividade da enzima antioxidante paraoxonase, o que contribui para o aumento da oxidação LDL (14,28).

Há um crescente reconhecimento do papel dos neutrófilos na fisiopatologia do LES e da aterosclerose prematura. Um dos mecanismos antimicrobianos dos neutrófilos passa por uma forma de morte celular distinta, designada por NETose, que culmina na extrusão de uma malha de cromatina, proteínas citoplasmáticas e enzimas granulares, onde se incluem as metaloproteinases da matriz (MMPs) – *neutrophil extracellular traps* (NETs) (29). Para além das suas propriedades fisiológicas antimicrobianas, as NETs desempenham uma função deletéria no processo aterosclerótico. Doentes com LES possuem um subtipo distinto de neutrófilos, granulócitos de baixa densidade (*low-density granulocytes* -LDGs), que demonstram maior capacidade para formação de NETs na ausência de estímulo dirigido, com conseqüente aumento da lesão endotelial mediada por MMPs, estimulação da produção de IFN tipo I e potenciação da formação de piHDL(4).

- Perda de mecanismos ateroprotetores

Com origem nas células estaminais hematopoiéticas, as células progenitoras endoteliais (CPE) circulantes são consideradas elementos importantes para a vasculogénese e resposta à lesão endotelial, participando ativamente na restauração e manutenção da integridade do endotélio vascular (30). As CPE circulantes encontram-se disfuncionais e em número diminuído em doentes com LES (4). Vários estudos demonstram a associação entre produção aumentada de IFN tipo I e a diminuição das CPE circulantes e disfunção endotelial. O IFN tipo I parece mediar a apoptose acelerada de CPE e limitar a sua diferenciação e produção de fatores angiogénicos, constituindo mais um

fator de perturbação da fisiologia endotelial com potencial papel promotor da aterosclerose prematura (14,31).

## **Diagnóstico, monitorização e abordagem terapêutica – Panorama atual**

Embora o reconhecimento generalizado do aumento do risco cardiovascular no LES seja uma realidade, estudos demonstram uma performance subótima dos clínicos no *screening* de fatores de risco nestes doentes (8,32).

Atualmente, não estão disponíveis *guidelines standardizadas* para a monitorização e redução do risco cardiovascular a longo prazo em doentes com LES, tornando os clínicos dependentes da adaptação de recomendações derivadas de estudos populacionais (8,15). Em termos teóricos, a identificação de doentes de risco, o controlo da atividade da doença e a redução da exposição a fatores tradicionais são estratégias benéficas na abordagem da DCV, mas até à data não existem estudos longitudinais que apoiem esta premissa (1,33).

Apesar do papel dos fatores de risco específicos da doença no aumento do risco cardiovascular, doentes com LES apresentam maior prevalência de vários fatores de risco “clássicos”, entre os quais, obesidade, resistência à insulina/diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia (7). Assim, tendo em conta a natureza modificável destes, vários autores recomendam o controlo apertado dos fatores tradicionais como estratégia inicial, com avaliação frequente a cada 3-6 meses (34).

*Tabela 1 - Resumo de valores alvo propostos para controlo de fatores de risco clássicos no LES. Adaptado de C. Skamra, R. Ramsey-Goldman (28); M. Nikpour, D. Gladman, M. Urowitz (34), J. Elliott, S. Manzi (41);*

<b>Fator de risco</b>	<b>Objetivo terapêutico</b>
Obesidade	IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>
Dislipidemia	LDL < 100 mg/dl, se DM ou DCV estabelecida LDL < 70 mg/dL
HTA	TAS < 130 mmHg e TAD < 80 mmHg
Resistência à insulina /Diabetes mellitus	Globalmente, glicémia em jejum <126 mg/L (7,0 mmol/L) Globalmente, HbA1C < 7.0%
Tabagismo	Cessação completa

A **hidroxicloroquina** constitui uma das terapêuticas base na abordagem do LES (17). Tem sido descrito um potencial cardioprotetor deste fármaco, apresentando múltiplos efeitos benéficos diretamente e indiretamente relacionados com DCV no LES (8,12): efeito modulador positivo no perfil sérico lipídico e glicídico, redução do risco trombótico, minoração da lesão de órgão e potencial efeito na diminuição da dose de esteróides (15,18,35). Estudos *in vitro* demonstraram a capacidade da hidroxicloroquina em inibir a produção de IFN-I e de NETs, constituindo possíveis mecanismos explicativos deste fenómeno (4,23). Atualmente, muitos especialistas defendem o uso de hidroxicloroquina em todos os doentes com LES que não apresentem contraindicações (36).

Tendo em conta os efeitos cardiovasculares deletérios dose e tempo dependentes dos **glicocorticóides** e evidências recentes que sugerem um efeito independente desta terapêutica na acumulação de lesão de órgão alvo irreversível (19), a exposição a longo prazo aos glicocorticóides deve ser minimizada, sem renunciar o objetivo primário de controlo da atividade da doença (28,37). A recomendação de limitar a dose da corticoterapia nos períodos de doença estável está patente nas recomendações da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) (38), mas não existem protocolos baseados na evidência que orientem a redução progressiva da dose de glicocorticóides (18).

Dos fármacos imunossuppressores utilizados na terapêutica do LES, o **micofenolato de mofetil** (MMF) tem sido destacado pelo seu potencial efeito cardioprotetor, tendo em conta dados extrapolados de estudos com doentes transplantados que recebem regimes de imunossupressão com MMF (12). Adicionalmente, em contexto de investigação básica, o MMF reduziu de forma significativa o stress oxidativo e a carga aterosclerótica em modelos murinos de LES e aterosclerose (39). No entanto, um estudo longitudinal de coorte com 25 doentes com LES, não demonstrou efeito do MMF na redução do espessamento da camada íntima e calcificação coronária (27,39). São necessários mais estudos para clarificar o potencial papel do MMF na prevenção da progressão da aterosclerose na população com LES.

## **Diagnóstico precoce e definição de prognóstico**

A incapacidade dos fatores de risco tradicionais em definir o real risco cardiovascular de doentes com LES torna a identificação de biomarcadores de DCV prematura nesta

população um importante alvo de investigação básica e clínica, com vista à melhor estratificação do risco de indivíduos com LES e ao desenvolvimento de novas metas de intervenção, monitorização e opções terapêuticas.

A **proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR)**, na população em geral, constitui um preditor independente de DCV (28). No LES, a variação dinâmica das concentrações de hsCRP, tendo em conta a história natural da doença, levantou questões sobre a sua utilidade enquanto marcador de risco cardiovascular (34). Mais recentemente, estudos demonstraram uma associação independente com aumento do risco de eventos cardiovasculares, disfunção endotelial e aterosclerose subclínica na população com LES (8,34).

O **piHDL** disfuncional, demonstrou forte associação com a presença de marcadores de doença subclínica (8,14,27), sugerindo que a sua quantificação em futuras abordagens possa contribuir para a melhor definição de um subgrupo de doentes com LES com elevado risco cardiovascular.

A **leptina**, uma das principais hormonas sintetizadas no tecido adiposo, tem como principal função a modulação do apetite, mas mais recentemente tem sido implicada na progressão da aterosclerose (40). Parece desempenhar um potencial papel aterogénico ao induzir disfunção endotelial, stress oxidativo e redução da atividade da paraoxonase, entre outros (15,30). As concentrações séricas de leptina estão elevadas em doentes com LES, sendo mais altas naqueles com placa carotídea (15,28).

A concentração sérica elevada de **homocisteína**, com a sua ação lesiva sobre o endotélio vascular (41), é considerada um fator de risco de DCV na população em geral (34). No LES, parece predizer a progressão da doença aterosclerótica, com associação com marcadores subclínicos (8). No entanto, estudos recentes sobre a utilização de terapêuticas redutoras da homocisteinémia na população em geral não demonstraram qualquer benefício cardiovascular (9,28).

Têm sido identificadas várias outras associações positivas entre mediadores solúveis da complexa cascata inflamatória do LES e marcadores de aterosclerose subclínica. Estas associações provêm de estudos únicos de pequena escala (8).

Tendo em conta a reconhecida natureza serológica e fenotípica heterogénea desta patologia, é pouco provável que um único biomarcador seja fidedigno na predição do risco cardiovascular de todos os doentes com LES. *Scores* que utilizam a combinação

de potenciais biomarcadores e fatores de risco específicos e tradicionais para o estabelecimento de um perfil de risco mais representativo têm sido desenvolvidos, necessitando de futura validação (27,42).

Na era da medicina preventiva e tendo em conta a marcada morbimortalidade cardiovascular da população com LES, têm sido investigados vários métodos de diagnóstico não invasivos para deteção de estágios subclínicos da doença aterosclerótica e, consequentemente, identificação precoce de doentes em risco e estabelecimento da terapêutica ótima para estabilizar ou mesmo reduzir a carga aterosclerótica (43).

A **ecografia da artéria carótida** permite a avaliação de dois marcadores de aterosclerose subclínica – um direto, a placa carotídea, e um indireto, o espessamento da camada íntima – que constituem medidas de risco de eventos cardiovasculares validadas para a população em geral (28,41). A prevalência de placa carotídea e a sua taxa de progressão é superior na população com LES (27). Existe forte associação entre o espessamento da camada íntima avaliado ecograficamente e fatores de risco tradicionais e específicos do LES. Mais recentemente, estudos demonstraram que a ecografia carotídea com avaliação da placa e do espessamento da camada íntima foi capaz de prever de forma independente eventos cardiovasculares nesta população (8).

A **tomografia computadorizada** avalia a aterosclerose subclínica através da medição do cálcio coronário. Na população em geral, scores elevados associam-se a um maior risco de eventos cardiovasculares (13). O nível de calcificação das artérias coronárias dos doentes com LES é superior quando comparado com controlos, com prevalências descritas entre 7-48%, correlacionando-se de forma significativa com fatores de risco tradicionais e específicos da doença (8).

A disfunção endotelial parece representar o fenómeno patogénico central inaugural e potencialmente reversível da aterogénese (30,44). A função endotelial pode ser estimada através da avaliação ecográfica da **dilatação mediada por fluxo endotélio dependente (DMF-ED) da artéria braquial**, com boa correlação com a função endotelial coronária (45). O compromisso da DMF-ED tem sido identificado como um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros na população em geral (8). No LES, a DMF-ED é significativamente inferior quando comparada com controlos saudáveis, existindo ainda diferença significativa entre doentes com LES com complicações cardiovasculares e doentes com LES *naïve* de doença cardiovascular (28,46).



Existem outros exames de imagem em análise para avaliação da aterosclerose subclínica e disfunção endotelial na população em geral e no LES que reúnem menos estudos sobre o seu potencial papel neste contexto, com destaque para a ressonância magnética cardíaca, avaliação da perfusão miocárdica com tomografia computadorizada de fôton único e medição não invasiva da velocidade da onda de pulso (8)

Ainda que existam dados promissores relativos à utilização destes métodos diagnósticos, atualmente existe evidência limitada que corrobore a sua capacidade para prever o desenvolvimento futuro de eventos cardiovasculares no LES (34,47). Adicionalmente, não foi estabelecida nenhuma correlação prospectiva entre o grau de regressão ou atraso na progressão aterosclerótica e a redução efetiva do risco de eventos (13). Apesar da utilização atual disseminada de exames não invasivos na avaliação da aterosclerose subclínica na investigação básica e clínica do LES, são necessários estudos longitudinais futuros que clarifiquem e orientem o seu papel na prática clínica.

## **Futuras abordagens terapêuticas**

Dada a complexidade fisiopatológica da aterosclerose prematura no LES, as vias envolvidas na disfunção endotelial e aterogênese constituem potenciais alvos de futuras abordagens terapêuticas direcionadas à diminuição do risco cardiovascular observado nesta população.

### **Terapêutica dirigida às células B**

Os linfócitos B participam na patogênese do LES (1). Vários estudos sugeriram um efeito protetor das células B ativadas na formação da placa aterosclerótica, apesar da base mecânica desta associação não estar esclarecida (23). Paradoxalmente, a depleção de células B com anticorpos anti-CD20, uma das novas abordagens investigadas para o tratamento do LES, resultou em níveis reduzidos de carga aterosclerótica em modelos murinos de aterosclerose (40). De forma semelhante, observou-se uma melhoria no perfil lipídico em doentes tratados com terapêutica anti-CD20, apesar de não se poder excluir um efeito indireto mediado pela sua ação na redução da atividade da doença (48).

### **Péptidos miméticos da apolipoproteína A-I (apoA-I)**

A peroxidação lipoproteica, com alteração das propriedades das LDL e HDL, constitui outro potencial alvo terapêutico para a prevenção da aterosclerose no LES. Neste contexto, tem surgido interesse no papel de péptidos derivados da apoA-I, principal componente proteico das partículas HDL (6). Estudos em modelos animais sugerem que os péptidos miméticos da apoA-I são capazes de prevenir a inflamação induzida pela oxidação lipídica e assim, reduzir as lesões ateroscleróticas, ao restabelecer o fenótipo anti-inflamatório e antioxidante do HDL (6,49).

### **Anti-IFN-I**

Para além do papel na patogénese do LES, o IFN-I tem ação pro-aterosclerótica multifatorial ao promover a lesão do endotélio vascular e limitar a sua reparação e regeneração (14). A investigação corrente de inibidores do IFN-I enquanto nova abordagem terapêutica para o LES poderá revelar um benefício adicional na gestão do risco cardiovascular destes doentes (23). Atualmente, existem anticorpos monoclonais contra o IFN- $\alpha$  em ensaios clínicos com doentes com LES e estudos futuros deverão investigar o seu papel na prevenção da aterosclerose prematura que afeta esta patologia (15).

## **CONCLUSÃO**

Apresenta-se um caso de EAM em idade jovem numa mulher com LES representativo da importante morbimortalidade conferida pela aterosclerose prematura nesta patologia, ilustrando a necessidade de esclarecer os seus mecanismos fisiopatológicos e realçando a importância de desenvolver e validar novas estratégias de diagnóstico, monitorização e terapêutica baseadas na evidência.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:1–22.
2. G. C. Tsokos. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;53:160.
3. Urowitz MB, Gladman DD, Anderson NM, Su J, Romero-Diaz J, Bae SC, et al. Cardiovascular events prior to or early after diagnosis of systemic lupus erythematosus in the systemic lupus international collaborating clinics cohort. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000143.
4. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):468–76.
5. Mattu A, Petrini J, Swencki S, Chaudhari C, Brady WJ. Premature atherosclerosis and acute coronary syndrome in systemic lupus erythematosus. *Am J Emerg Med.* 2005;23(5):696–703.
6. Bakshi J, Segura BT, Wincup C, Rahman A. Unmet Needs in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;1–16.
7. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger R Du, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331–7.
8. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Rheumatol.* 2016;43(1):54–65.
9. Karrar A, Sequeira W, Block JA. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(6):436–43.
10. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221–5.

11. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004;110(4):399–404.
12. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):255–62.
13. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246–54.
14. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017;82:1–12.
15. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(2):227–41.
16. Sinicato N a, da Silva Cardoso P a, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:15–9.
17. Bruce IN. “Not only...but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(12):1492–502.
18. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn’t gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):i114–22.
19. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1145–53.
20. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: Independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Care Res*. 2008;59(2):169–75.
21. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jun;13(6):368-380;
22. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis?

- Rheumatology. 2000;39(4):353–9.
23. Wigren M, Nilsson J, Kaplan MJ. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: common mechanisms and possible targets for intervention. *J Intern Med*. 2015;278(5):494–506.
  24. McMahon M, Hahn BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus - mechanistic basis of the association, *Current Opinion in Immunology*. 2007; 19(6):633-9
  25. Hahn B, McMahon M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: the role of altered lipids and of autoantibodies. *Lupus*. 2008;17(5):368–70.
  26. Ahmad HM, Sarhan EM, Komber U. Higher circulating levels of OxLDL % of LDL are associated with subclinical atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014;34(5):617–23.
  27. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):214–23.
  28. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5(1):75–100.
  29. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):448–53.
  30. Mak A, Kow NY. Imbalance between endothelial damage and repair: a gateway to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:178721.
  31. Denny MF, Thacker S, Mehta H, Somers EC, Dodick T, Barrat FJ, et al. Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood*. 2007;110(8):2907–15.
  32. Al-Herz A, Ensworth S, Shojania K, Esdaile JM. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(3):493–6.
  33. McMahon M, Skaggs B. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(3):475–95.
  34. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in

- systemic lupus erythematosus : what risk factors do we understand ? *Lupus*. 2013;22(2013):1243–50.
35. Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):i100–13.
  36. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–67.
  37. Sciascia S, Mompean E, Radin M, Roccatello D, Cuadrado MJ. Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(6):519–24.
  38. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325–31.
  39. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482–9c.
  40. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. 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*. 2012;8(4):214–23
  41. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):481–94.
  42. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(1):130–9.
  43. Lin K, Lloyd-Jones DM, Li D, Liu Y, Yang J, Markl M, et al. Imaging of

- cardiovascular complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(11):1126–34.
44. Mak A, Liu Y, Ho RCM. Endothelium-dependent but not endothelium-independent flow-mediated dilation is significantly reduced in patients with systemic lupus erythematosus without vascular events: A metaanalysis and metaregression. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1296–303.
  45. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: A state of the art review. *Cardiol Rev*. 2015;23(3):119–29.
  46. Wang D-G, Tang X-W, Fan Y, Leng R-X, Ni J, Deng S-M, et al. Decreased Flow-Mediated Dilatation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Meta-analysis. *Inflammation*. 2014;37(6):2067–75.
  47. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(1):54–65.
  48. López-Pedrera C, Aguirre MA, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*; 2010: 607084
  49. Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, Navab M, Reddy ST, Buga GM, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(1):52–7.