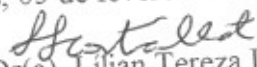


JOSÉ SALOMÃO BUDARUICHE

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Medicina Interna do(a) aluno(a) **Jo- sé Salomão Budaruiche**.

Campinas, 05 de fevereiro de 2003.

x 
Prof(a). Dr(a). Lillian Tereza L. Costallat
Orientador(a)

***ESTUDO DE ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES
ATRAVÉS DA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO***

CAMPINAS

2003

JOSÉ SALOMÃO BUDARUICHE

***ESTUDO DE ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES
ATRAVÉS DA ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONAL EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências
Médicas área de Medicina Interna.*

***Programa de MESTRADO INTERINSTITUCIONAL firmando em agosto
de 2000, entre a Universidade Estadual de Campinas, SP e a Universidade
Federal do Piauí, PI.***

Orientadora: Profa. Dra. Lílían Tereza Lavras Costallat

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

B858e Budaruiche, José Salomão
Estudo de alterações cardiovasculares através da ecocardiografia
bidimensional em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / José
Salomão Budaruiche. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Lílian Tereza Lavras Costallat
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Ecocardiografia. 3.
Colagenose(Indireta). I. Lílian Tereza Lavras Costallat. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). *Lilian Tereza L. Costallat*

Membros:

1. *Prof. Dr. José Roberto Lorenza*
2. *Prof. Dr. Manoel B. Bertolo*
3. *Prof. Dra. Lilian Tereza L. Costallat*

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: *05/02/2003*

200325120

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João Miguel Budaruiche (in memoriam) e Nagibe Salomão Budaruiche, razão maior da minha existência, o início de tudo. As palavras tornam-se limitadas quando ousar expressar sentimentos que ultrapassam as fronteiras da minha inteligência finita.

À Raimunda Lima de Sousa, minha segunda mãe, que se faz presente em todos os momentos firmes e trêmulos, transmitindo-me segurança, fé e coragem.

Aos meus irmãos, pelas alegrias do convívio diário, participando das mesmas emoções, dos mesmos sentimentos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lílían Tereza Lavras Costallat, minha orientadora, pela amizade, pelo incentivo, pela orientação valiosa e decisiva na elaboração desta dissertação de Mestrado e pelo exemplo de dedicação à vida universitária.

À Profa. Dra. Gevína da Silva Pinheiro, minha co-orientadora, pela amizade e incentivo.

Ao Prof. Dr. Benedito Borges da Silva, por sua incansável luta e dedicação a este projeto, decisivo na implantação do Mestrado Interinstitucional, e pelo seu exemplo profissional dedicado à qualificação universitária.

Ao Prof. Dr. José Antônio da Rocha Gontijo, um baluarte na criação do Projeto de Mestrado Interinstitucional.

Ao Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo, pelo apoio, pela amizade e pelo breve convívio agradável.

À Profa. Dra. Sandra Regina Muchinechi Fernandes, pelo apoio, pela amizade.

Aos professores da Unicamp, que ministraram aulas em Teresina, para a obtenção dos créditos do Mestrado.

Aos funcionários da Unicamp, pelo tratamento dispensado.

Aos funcionários da UFPI, pela colaboração prestada.

As amigas-irmãs Joana, Marina, Luiza e Rosário Lima, que sempre torceram por mim, acreditando no meu sucesso.

Aos pacientes com Lúpus, motivo principal deste estudo. Sem a participação deles, o exercício da Medicina, como ciência e arte, não seria tão fascinante e desafiador.

Aos voluntários do grupo controles que participaram deste estudo, pela ajuda importante.

Agradeço, em especial, ao Daniel França, aluno do curso de Medicina, pela amizade, pelo respeito e admiração espontâneos. A sua participação foi valiosa, na digitação deste trabalho. A você, o meu grato reconhecimento.

“No mistério da vida, na alegria desta vitória, convivo com a ausência do meu pai. A saudade apertada, as lembranças afloram, sua imagem fica mais viva e o meu coração sente a dor de não compartilhar com você este momento tão nosso. Você, que me ensinou a dar os primeiros passos, superar as primeiras decepções, alcançar as primeiras vitórias. Se estou aqui é porque você existiu e lutou com bravura, para me dar o melhor exemplo. Mas não está fisicamente presente para ouvir o meu obrigado. Preencho sua ausência com recordações do seu olhar orgulhoso, do sorriso afetuoso e dos gestos de incentivo a cada obstáculo vencido. A dor de não poder sentir o seu mais sincero carinho, mistura-se com a felicidade de estar alcançando esta vitória, da qual você sempre fez parte”.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	xxvii
ABSTRACT	xxi
1. INTRODUÇÃO	35
1.1. Definição	37
1.2. Epidemiologia	37
1.3. Manifestações Clínicas	38
1.3.1. Manifestações Cardiovasculares	39
1.3.1.1. Envolvimento Pericárdico	40
1.3.1.2. Doença Valvular	42
1.3.1.3. Doença do Miocárdio	46
1.3.1.4. Arritmias e Doenças de Condução	47
1.3.1.5. Doença Isquêmica da Artéria Coronária	47
1.3.1.6. Hipertensão Arterial Sistêmica	48
1.3.1.7. Hipertensão Pulmonar	49
2. OBJETIVOS	51
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	55
3.1. Descrição do Estudo	57
3.2. Casuística	57
3.2.1. Pacientes	57
3.2.2. Controles Normais	58
3.3. Metodologia	59
3.4. Avaliação Ecocardiográfica	60
3.5. Análise Estatística	61
4. RESULTADOS	63
4.1. Identificação da Casuística	65
4.2. Variáveis Independentes Analisadas	66
4.2.1. Idade dos Pacientes com LES	66

4.2.2. Tempo de Duração da Doença	66
4.2.3. Tempo de demora para o diagnóstico da doença	67
4.2.4. Critérios Diagnósticos	68
4.2.5. Atividade da Doença	68
4.3. Manifestações Clínicas	69
4.4. Manifestações Laboratoriais	70
4.5. Avaliação Cardiovascular	72
4.5.1. Alterações Eletrocardiográficas	73
4.5.2. Alterações Ecocardiográficas	73
4.5.2.1. Anormalidades do Pericárdio	74
4.5.2.2. Comprometimento Endocárdio-valvar	74
4.5.2.3. Alterações do Miocárdio	79
4.5.2.4. Avaliação da Artéria Pulmonar	81
4.5.2.5. Avaliação da Fração de Ejeção (FE)	81
4.6. Associações com Anticorpos Anticardiolipina	81
4.7. Outras Manifestações Cardiovasculares	83
5. DISCUSSÃO.....	87
6. CONCLUSÕES.....	105
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
8. ANEXOS.....	135

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN	ANTICORPOS ANTINUCLEARES
aCL	ANTICORPOS ANTICARDIOLOPINA
ACR	AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
ANTI-ds DNA	ANTICORPOS ANTI-ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO DE DUPLA HÉLICE
ANTI-LA/SSB	ANTICORPOS ANTI-LA/SSB
ANTI-RNP	ANTICORPOS ANTIRRIBONUCLEOPROTEÍNA
ANTI-RO/SSA	ANTICORPOS ANTI-RO/SSB
ANTI-SM	ANTICORPOS ANTI-SM
APL	ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES
AVC	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
BAV	BLOQUEIO ÁTRIO-VENTRICULAR
CE	CORTICOSTERÓIDE
C₃	COMPLEMENTO FRAÇÃO 3
C₄	COMPLEMENTO FRAÇÃO 4
CH₅₀	COMPLEMENTOS HEMOLÍTICO TOTAL
CM	CENTÍMETRO
CM/S	CENTÍMETRO POR SEGUNDO
DNA	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
ELISA	ENZIMA IMUNOENSAIO
ENA	ANTÍGENOS EXTRAÍDOS DO NÚCLEO
ET AL	COLABORADORES
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
F	FEMININO
FAN	FATOR ANTINUCLEAR
FCM	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FE	FRAÇÃO DE EJEÇÃO
FR	FATOR REUMATÓIDE

FTA-ABS	TESTE DE ABSORÇÃO DE ANTICORPO TREPONÊMICO FLUORESCENTE
GPL	FRAÇÃO IGG DO ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HDL	LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDADE
HGV	HOSPITAL GETÚLIO VARGAS
HLA	ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDADE
IAM	INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
IFI	IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA
IGG	IMUNOGLOBULINA DA CLASSE G
IGM	IMUNOGLOBULINA DA CLASSE M
LDL	LIPOPROTEINA DE BAIXA DENSIDADE
LES	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
M	MASCULINO
mg	MILIGRAMA
ml	MILILITRO
ml/g	MILILITRO POR GRAMA
mm	MILIMETRO
mmHg	MILÍMETRO DE MERCÚRIO
MPL	FRAÇÃO IGM DO ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA
NZB	NEW ZEALAND BLACK
NZW	NEW ZEALAND WHITE
PCR	PROTEINA C REATIVA
SAF	SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE
SLEIDAI	SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX
Sm	ANTIGENO SMITH
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
SS-A/RO	ANTÍGENO RO
SS-B/LA	ANTÍGENO LA

UNICAMP	UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
VDRL	REAÇÃO SOROLÓGICA PARA SIFÍLIS
VHS	VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO
vs	VERSUS

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1. Distribuição segundo o sexo dos pacientes com LES e dos indivíduos do grupo de controles	65
Tabela 2. Distribuição segundo a raça dos pacientes com LES e dos indivíduos do grupo de controles	65
Tabela 3. Distribuição segundo o intervalo de idade ao iniciarem as manifestações clínicas nos pacientes com LES	66
Tabela 4. Tempo de duração da doença nos pacientes com LES	67
Tabela 5. Tempo de demora para o diagnóstico nos pacientes com LES.....	67
Tabela 6. Critérios diagnósticos do American College of Rheumatology (ACR) em pacientes com LES	68
Tabela 7. Escores para índices de atividade do LES (SLEDAI) em pacientes com LES	68
Tabela 8. Manifestações clínicas em pacientes com LES	69
Tabela 9. Alterações laboratoriais em pacientes com LES	71
Tabela 10. Frequência e títulos de anticorpos anti-DNA de dupla hélice em pacientes com LES	72
Tabela 11. Alterações eletrocardiográficas em pacientes com LES	73
Tabela 12. Duração da doença e alterações ecocardiográficas em pacientes com LES	73
Tabela 13. Duração da doença e anormalidades em válvulas cardíacas	75
Tabela 14. Vegetações em válvula mitral relacionadas aos pacientes com LES ativo e LES inativo	75
Tabela 15. Espessamento de válvula mitral relacionado aos pacientes com LES ativo e LES inativo	76
Tabela 16. Regurgitação mitral relacionada aos pacientes com LES ativo e LES inativo	76

Tabela 17.	Vegetações em válvula aórtica relacionadas aos grupos com LES ativo e LES inativo	77
Tabela 18.	Insuficiência em válvula aórtica relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	78
Tabela 19.	Regurgitação de válvula aórtica relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	78
Tabela 20.	Vegetações em válvula tricúspide relacionadas aos grupos com LES ativo e LES inativo	79
Tabela 21.	Hipertrofia de ventrículo esquerdo relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	79
Tabela 22.	Disfunção diastólica do miocárdio relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	80
Tabela 23.	Redução do relaxamento diastólico relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	80
Tabela 24.	Fração de ejeção em pacientes com LES	81
Tabela 25.	Frequência de anticorpos anticardiolipina e acometimento do miocárdio relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	82
Tabela 26.	Frequência de anticorpos anticardiolipina e acometimento de válvula cardíaca relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	82
Tabela 27.	Duração do LES e doença coronariana isquêmica (infarto agudo do miocárdio)	83
Tabela 28.	Tempo de uso de corticosteróide e doença coronariana isquêmica (infarto agudo de miocárdio).....	84
Tabela 29.	Hipertensão arterial sistêmica relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo	84
Tabela 30.	Média das medidas ecocardiográficas	85

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência e localização de manifestações cardiovasculares em LES através da ecocardiografia com Doppler, bem como associações com anticorpos anticardiolipina, uso crônico de corticosteróide, atividade e tempo de evolução da doença.

Foi realizado um estudo prospectivo em 72 pacientes com LES, de ambos os sexos (45 com LES ativo e 27 com LES inativo), no período de abril de 2000 a dezembro de 2001, e comparados com 45 controles normais.

Anormalidades do pericárdio foram encontradas somente no LES ativo, em 35 pacientes, destacando-se pericardite sem derrame em 28,9%; espessamento do pericárdio em, 8,9%; pericardite com derrame em 22,2%.

Comprometimento endocárdio-valvular destacando-se no LES ativo, com insuficiência mitral em 22,2% e espessamento mitral em 37,7%. No LES inativo, espessamento mitral ocorreu em 14,9%.

Quanto ao envolvimento do miocárdio, destacando-se hipertrofia do ventrículo esquerdo em 20% com LES ativo e 14,9% com LES inativo. Disfunção diastólica de ventrículo esquerdo em 17,7% com LES ativo.

Pressão na artéria pulmonar elevada foi encontrada somente em LES ativo em 2 (4,4%) pacientes.

Hipertensão arterial sistêmica, associada às alterações miocárdicas, esteve presente em 12,5%, especialmente com hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Quando relacionada a frequência de anticorpos anticardiolipina, não se observou com o envolvimento do pericárdio; acometimento do miocárdio associado com LES ativo foi encontrado em 7 (15,5%) e em 2 (7,4%) com a doença inativa; associação com envolvimento endocárdio-valvular ocorreu em 3 (6,7%) com LES ativo e em 1 (3,7%) com LES inativo.

As dimensões da raiz da aorta, átrio esquerdo, ventrículo esquerdo na diástole, volume sistólico e espessura do septo interventricular e parede posterior, fração de encurtamento, ventrículo direito, e espessuras parietais foram avaliadas nos dois grupos de pacientes com LES, e quando relacionados, não houve diferenças estatísticas significantes.

A ecocardiografia com Doppler pode ser utilizada de forma rotineira na investigação cardiovascular em LES e em acompanhamento, sendo mais importante durante a atividade da doença.

This study evaluates the frequency and localization of cardiovascular manifestations em SLE through echocardiographic study with Doppler, as well as the associated frequency of anticardiolipin antibodies, chronic use of corticosteroids, activity and duration of the evolution of illness.

A prospective study conducted between April , 2000 and December, 2001, included 72 patients of both sexes, with SLE, (45 with active SLE and 27 with inactive SLE) which were compared with a control group of 45 subjects without SLE.

Pericardial abnormalities were found only in 35 patients with active SLE, and 28.9% presented pericarditis without effusion; 8.9% with pericardial thickening and 22.2% presenting pericarditis with effusion.

Endocardial – valvular involvement was revealed in 22.2% of the patients with active SLE most of them presenting mitral insufficiency while 37.7% had mitral thickening. In patients with inactive SLE, 14.9% presented mitral thickening.

Regarding the involvement of the myocardial, left ventricle hypertrophy was encountered in 20% of the patients with active SLE and in 14.9% of the patients with inactive SLE. Diastolic disfunction of the left ventricle occurred in 17.7% of the patients with active SLE.

Elevated pulmonary arterial pressure was found in only 2 (4.4%) patients with active SLE.

Systemic arterial hypertension, associated with the myocardial alterations were present in 12.5%, especially in those with left ventricle hypertrophy.

Regarding the frequency of anticardiolipin antibodies, no association with involvement of the pericardium was observed; involvement of the myocardia associated with active SLE was found in 7 (15.5%) and in 2 (7.4%) with the inactive illness; association with endocardial – valvular involvement was found in 3 (6.7%) patients with active SLE and in 1 (3.7%) with inactive SLE.

The dimensions of the aortic root, left atrium, left ventricle during diastole, systolic volume, and thickness of the interventricular septum and posterior wall, fractional shortening, right ventricle and parietal thicknesses were evaluated in the two groups of patients with SLE, and, when compared, presented no significant statistical differences.

The echocardiography with Doppler can be utilized routinely in cardiovascular investigations of SLE patients and in the ensuing following, as it becomes even more important during the active phase of the illness.

1.1. DEFINIÇÃO:

O Lúpus eritematosos sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica do tecido conjuntivo lesando vasos de pequeno e médio calibre, com uma maior predileção por mulheres na idade fértil, e que se caracteriza por acentuada formação de auto-anticorpos, tornando-o um modelo de patologia autoimune (KALUNIAN, 1993).

1.2. EPIDEMIOLOGIA:

O LES tem distribuição universal. A literatura tem registrado um aumento da incidência e prevalência entre certas raças e regiões geográficas (DUBOIS & WALLACE, 1987; FESSEL, 1988). Muitos grupos raciais, como os negros africanos, porto-riquenhos da cidade de Nova York, chineses, filipinos e japoneses, bem como certas tribos de índios norte-americanos (Arapahoe, Crow e Sioux), têm sido apontados como predispostos sujeitos a uma maior incidência de LES quando comparados aos brancos (HOCHBERG & ARNETT, 1984; DUBOIS e WALLACE, 1987; FESSEL, 1988).

Sua prevalência total nos Estados Unidos tem variado de 14,6 (ROTHFIELD, 1993; SCHUR, 1993) a 50,8 (FESSEL, 1974) casos por 100.000 habitantes na dependência das populações estudadas e da metodologia empregada. A incidência varia de 1,8 (MICHET Jr., *et al.* 1985) a 7,6 (FESSEL, 1974) casos por 100,000 habitantes por ano. Embora o LES possa acometer qualquer faixa etária, na sua forma sistêmica, o pico de incidência ocorre entre 10 e 40 anos (KALUNIAN, 1993; SCHUR, 1993). Quanto ao sexo, a razão (feminino: masculino) varia de 5:1 (LEE *et al.*, 1977) a 10:1 (ESTES & CHRISTIAN, 1971).

Alguns estudos mostram pior prognóstico para doentes negros com diagnóstico de LES (GINZLER *et al.*; 1982; STUDENSKY *et al.*, 1987; REVEILLE *et al.*, 1990).

Em estudos envolvendo a população brasileira, observou-se maior incidência nos pacientes caucasóides (SATO *et al.*, 1991; COSTALLAT, 1992).

O LES é doença mais predominante nas mulheres particularmente na fase reprodutiva, alcançando proporções de até 8:1 (relação mulheres:homens) nas 2ª e 3ª décadas de vida. Esta proporção é menor em pacientes com idade inferior a 10 anos e acima

de 60, de 2 mulheres: 1 homem (MASI & KASLOW, 1978). No Brasil a proporção de pacientes mulheres:homens é de 8:1 (GOLDFARB *et al.*, 1981; ERCOLE *et al.*, 1985), 11:1 (SATO, 1994), 13:1 (LATTORRE, 1997), 14:1 (COSTALLAT & COIMBRA, 1995), 32:1 (ROCHA *et al.*, 2000) e 40:1 (CHAHADE *et al.*, 1995). A distribuição desta casuística quanto ao sexo e idade seguiu a já conhecida por todos os trabalhos, ou seja a predominância do sexo feminino que aqui foi de 93,7% dos casos e da faixa etária mais jovem

1.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

O LES é uma doença inflamatória de curso imprevisível, podendo manifestar-se de forma insidiosa, crônica, pouco agressiva, com recorrências distintas a cada surto e remissões relacionadas com variações individuais, manejo terapêutico, e outros fatores desconhecidos, ou ainda apresentar-se de maneira fulminante, comprometedora e fatal em um curto período de tempo. Indivíduos com doença leve apresentam um melhor prognóstico do que aqueles com doença do sistema nervoso central, renal, ou com doença das serosas (VARNER *et al.*, 1983).

Essas manifestações clínicas estão presentes em pacientes com anormalidades imunológicas sugestivas de hiperativação de células B, como hipergamaglobulinemia, aumento dos anticorpos reativos a autoantígenos e aumento das células produtoras destes anticorpos, deposição de imunocomplexos fixadores de complemento. Os auto-anticorpo podem ser os agentes patogênicos principais da doença, consequência de dano tecidual ou simplesmente marcadores da heterogeneidade clínica e laboratorial características (STEINBERG, *et al.*, 1988; NAPARSTEK, 1993).

Manifestação nos diferentes sistemas orgânicos refletem o caráter multissistêmico da doença (ANSARI *et al.*, 1985; ROTHFIELD, 1993; SCHUR, 1993).

A sobrevida dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico vem crescendo nos últimos anos de menos de 50% em quatro anos de evolução da doença, em 1984 para mais de 80% em dez anos de evolução, atualmente (BRESNIHAN, 1989; HALBERG, 1991; MILLS, 1994). Isto se deve principalmente a maior precocidade com que os diagnósticos estão sendo realizados e aos diversos esquemas terapêuticos utilizados. Com este aumento,

alterações mórbidas peculiares aos pacientes, inclusive aos pacientes crônicos, passam a incorporar o aspecto de manifestações clínicas que podem cursar com o LES, entre elas as manifestações cardiovasculares,

1.3.1. Manifestações Cardiovasculares:

As alterações do sistema cardiovascular no LES podem acometer qualquer estrutura, como o pericárdio, o miocárdio, o endocárdio, o sistema de condução e vasos coronarianos, e resultam da própria doença ou da medicação utilizada para o seu controle (ROTHFIELD, 1993; SCHUR, 1993; BADUI *et al.*, 1985; PETRI *et al.*, 1992a; HEJTMANCIK *et al.*, 1964; BULKLEY & ROBERTS, 1975; CERVERA *et al.*, 1992; GIUNTA *et al.*, 1993; INOCENCIO & LOVELL, 1994; CARETTE, 1988).

UROWITZ *et al.* (1976) têm enfatizado o padrão bimodal da mortalidade no LES, observando que esta é maior nos pacientes com menos de dois anos de evolução da doença (precoce), devido principalmente a atividade da doença e/ou infecção e, quando tardia, com mais de cinco anos de doença, resultavam de doença cardiovascular aterosclerótica e infarto agudo do miocárdio (IAM), na presença de inatividade da doença. RUBIN *et al.* (1985), posteriormente, observaram que nos óbitos tardios, além das causas não relacionadas diretamente ao LES (como doença cardiovascular aterosclerótica e infecção), havia um número significativo de paciente com LES reativado. WALLACE *et al.* (1981), relatam que a doença cardiovascular foi a principal causa de óbito em um grupo de pacientes sem nefrite. ROSNER *et al.* (1982), em estudo multicêntrico de prognóstico no LES, encontraram uma taxa de mortalidade por infarto do miocárdio de 0,2 por 100 pacientes por ano, considerando como uma causa infrequente de óbito. No nosso meio, COSTALLAT *et al.* (1997), em estudo das causas de óbitos nos pacientes com LES, detectaram como principal a infecção em 27/55 (49%), seguida da doença cardiovascular em 7/55 (12,7%), e PAIVA *et al.* (1995), em estudo de autópsia para avaliar as alterações cardíacas, encontraram macroscopicamente envolvimento pericárdico em 45,5% dos casos, miocárdio em 36,4% e endocárdio em 22,7%, incluindo a endocardite de Libman-Sacks em 18,2%, além de um caso cuja causa de óbito foi o infarto do miocárdio.

1.3.1.1. Envolvimento do Pericárdio

A doença pericárdica é o componente mais comum do envolvimento cardíaco no LES, sendo precocemente observada no curso da doença e mais freqüentemente encontrada em autópsia (43 a 100%) do que em estudos clínicos (DOHERTY & SIEGEL, 1985, INOCENCIO & LOVELL, 1994, CHIA *et al.*,1981; CARETTE, 1988; PAIVA *et al.*,1995; ANSARI *et al.*,1985). Os achados patológicos de inflamação ativa ou prévia são mais freqüentes. Componentes de imunocomplexos têm sido encontrados em todo o tecido pericárdico, exatamente em áreas onde a histologia é normal pela microscopia ótica. Não há achados patológicos para o diagnóstico de pericardite lúpica, com possível exceção para corpúsculos hematoxilínicos.

O diagnóstico clínicos de pericardite é freqüentemente difícil e inclui: dor torácica precordial, atrito pericárdico febre e taquicardia. Entretanto, pericardite pode ser clinicamente indolor e silenciosa. Atrito pericárdico assintomático e a freqüência de ecocardiografia documentando derrame pericárdico refletem a alta incidência de pericardite subclínica.

A pericardite clínica tem sido relatada com freqüência em torno de 30% em diferentes séries (MANDELL, 1987; BADUI *et al.*, 1985; CERVERA *et al.*,1992; GIUNTA *et al.*,1993; CROZIER *et al.*,1990; QUISMORIO Jr., 1993). ESTES & CHRISTIAN (1971) notaram coincidentemente pleurite, ocorrendo em 22 de 27 pacientes lúpicos com pericardite, sugerindo uma patogênese comum; contudo existindo simultaneamente derrame pericárdico e pleural, pode exibir surpreendentemente diferente contagem de células.

A pericardite sintomática aguda é freqüentemente associada a derrame pericárdico; no entanto, a efusão pericárdica assintomática também é comum. A pericardite purulenta é uma complicação rara (DOHERTY & SIEGEL, 1985; CHIA *et al.*, 1981; CARETTE, 1988). Evidência clínica de uma grande efusão pericárdica incluem: ruídos cardíacos diminuídos, distensão venosa jugular, pulso paradoxal e sinal de Ewart. Raios X de tórax pode demonstrar progressivo alargamento da silhueta cardíaca.

Não raramente, a pericardite é a queixa inicial apresentada no LES e pode ser mais comum com a doença iniciada em idade mais avançada (BAKER *et al.*,1979). Associação entre anticorpos anticardiolipina e lesão pericárdica não tem sido relatada (ALVES *et al.*, 1997).

Tamponamento pericárdico, uma complicação infrequente, é observado em cerca de 1% dos pacientes lúpicos em várias séries e os indicadores ecocardiográficos dessas complicações incluem: colapso atrial e ventricular direito e movimentação septal paradoxal. Há também relatos de tamponamento pericárdico em síndrome lúpica induzida por drogas como isoniazida, procainamida e hidralazina (BADUI *et al.*, 1985; DOHERTY & SIEGEL, 1985; INOCENCIO & LOVELL, 1994).

CHIA *et al.*,(1981), relatam espessamento pericárdio pelo estudo ecocardiográfico em 29% de sujeitos lúpicos não selecionados. Entretanto pericardite constrictiva é extremamente rara no LES. Constricção pode ocorrer na ausência de terapêutica esteróide antecedente (BROWNING *et al.*, 1984). Também tem sido proposto que corticosteróide converte pericardite fibrinosa para um tipo mais fibroso de pericardite (BULKEY & ROBERTS, 1975).

Certos pacientes lúpicos podem ser predispostos à grandes derrames pericárdicos na base de outros fatores, além de sua doença básica. Esses incluem: uremia, terapêutica com minoxidil e infecção viral ou bacteriana. A decisão de realizar pericardiocentese diagnóstica não deveria ser adotada despreocupadamente, ocasionando possíveis complicações graves (DOHERTY & SIEGEL, 1985), como sangramento pericárdico, laceração miocárdica (BERBIS *et al.*, 1977) e laceração de artéria coronária descendente anterior esquerda (KONG *et al.*,1962). Contudo, em derrames muito volumosos levando a tamponamento cardíaco com risco de vida, ou para resolver um grave dilema diagnóstico tal como a necessidade de excluir pericardite purulenta, este procedimento pode ser realizado.

1.3.1.2 Doença Valvular

Em 1924, Libman e Sacks, relataram quatro casos de uma única endocardite verrucosa, não bacteriana, valvular e mural (LIBMAN & SACKS, 1924). Alguns, se não todos esses pacientes tinham LES.

Vegetações verrucosas de Libman-Sack, são as lesões características e clássicas do envolvimento cardíaco no LES (LIBMAN & SACKS, 1924; GROSS, 1940). As lesões podem aparecer mais freqüentemente nos anéis valvares e comissuras, espalhando sobre ambas as superfícies das válvulas, as cavidades valvulares, e até mesmo para o endocárdio parietal atrial e ventricular, cordoalha tendinosa e músculos papilares. Estudos precoces, precedendo de muito tempo o uso de corticosteróide, sugerem uma predominância situada à direita, mas todas as quatro válvulas podem ter lesões idênticas, sendo a válvula mitral a mais comumente envolvida, especialmente o recesso entre o folheto posterior da válvula mitral e a parede ventricular.

A prevalência das valvulopatias no LES varia na dependência da população em estudo, duração da doença e modo de diagnóstico: autópsia, ecocardiografia transtorácica ou transesofágica (NIHOYANNOPOULOS, 1990; BULKLEY & ROBERTS, 1975; CASTIER *et al.*, 1994; ALVES *et al.*, 1997; BOUMPAS *et al.*, 1995; HOJNIK *et al.*, 1993).

A prevalência da endocardite de Libman-Sacks variava de 25% a 100% em estudos iniciais de autópsias, mas parece que sua prevalência tem diminuído nos últimos 30 anos da era pós-esteróide (HOJNIK *et al.*, 1993; JOFFE *et al.*, 1996), para 36% após a introdução da corticoterapia. O diagnóstico, por vezes, só é estabelecido com certeza através da cirurgia ou no exame post-mortem, pois os achados clínicos e ecocardiográficos sugerem, mas não são diagnósticos (QUISMORIO Jr., 1993; DOHERTY & SIEGEL, 1985). Tem-se detectado, também, doenças valvular hemodinamicamente significante, raras vezes necessitando substituição da válvula (ENOMOTO *et al.*, 1991). As principais lesões são a insuficiência aórtica e mitral, secundária a valvulite, fibrose, degeneração mucóide e endocardite bacteriana (DOHERTY & SIEGEL, 1985; ENOMOTO *et al.*, 1991; ROLDAN *et al.*, 1996). Podem surgir na evolução da doença ou mesmo como manifestação inicial.

Estudos ecocardiográficos sugerem a prevalência de envolvimento valvular em até 84% dos pacientes lúpicos em atividade avaliados antes do início da corticoterapia (CERVERA *et al.*, 1992; CASTIER *et al.*, 1994; HOJNIK *et al.*, 1993; GLEASON *et al.*, 1993). O espessamento valvular observado no LES é definido como não uniforme, muitas vezes granuloso e com aspecto em “escova”, diferente dos observados em endocardites infecciosas, que tem aspecto “algodonoso” e mais uniforme (CASTIER *et al.*, 1994; DILON, 1975).

Comparando o envolvimento cardíaco no LES, na era pré e pós-corticosteróide, BULKLEY & ROBERTS (1975) publicaram um estudo de 36 casos de autópsias no qual eles observaram que a frequência de cardiopatia era semelhante; entretanto a morfologia das lesões endocárdicas e pericárdicas diferia e os eventos vasculares tornaram-se mais frequentes. Nos pacientes tratados com corticosteróides, as lesões de Libman-Sacks foram menores e em menor número; a pericardite tinha aspecto mais fibroso detectado aumento da gordura epicárdica e intramiocárdica, principalmente no ventrículo direito (VD), além do aumento da pressão arterial sistêmica e maior grau e frequência de estreitamento de artérias coronárias extramurais por placas de aterosclerose.

Estenose mitral tem sido relacionada com uma complicação de vegetações de Libman – Sacks de tal alcance que o orifício valvular ocluído necessita substituição (VAUGHTON *et al.*, 1979).

Lesões regurgitantes hemodinamicamente significantes podem afetar a válvula aórtica. Insuficiência aórtica é um problema grave e pode ser devido a múltiplas causas, em acréscimo à endocardite verrucosa, incluindo: valvulites, fibrose, degeneração mucóide e fenestrações, endocardite infecciosa e dissecação aórtica (RICHARDSON *et al.*, 1976; SHULMAN & CHRISTIAN, 1969; BERNHARD *et al.*, 1969; OH W.M.C., *et al.*, 1974; WALTZ & DUBOIS, 1977; THANDROYEN *et al.*, 1978; KINNEY *et al.*, 1980). Fatores de risco para insuficiência aórtica nesses pacientes incluem: hipertensão arterial sistêmica, corticoterapia, válvula aórtica bicúspide e febre reumática.

Uma outra raramente anunciada complicação da endocardite de Libman-Sacks é a embolização. Tromboembolismo coronário patologicamente documentado resultando em infarto agudo do miocárdio tem sido descrito. Embolia cerebral com ataques

apopléticos também ocorrem (BIGNOLD et al., 1980; FOX et al., 1980; GORELICK *et al.*, 1985). Estas circunstâncias podem facilmente ser mal interpretadas como sendo arterite ativa ou lúpus do sistema nervoso central. A associação entre envolvimento neurológico e doença valvular foi descrita, aventando-se que a lesão neurológica manifestada por acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório pudesse ser secundária à embolização de microtrombos de origem valvular (CASTIER et al., 1994; ALVES et al., 1997).

Em pacientes com LES, anticorpos anticardiolipina têm sido associados a trombose arterial ou venosa, perda fetal recorrente, trombocitopenia, hipertensão pulmonar, endocardite, epilepsia, coréia, cefaléia, gangrena, livedo reticular e nódulos cutâneos (CERVERA et al., 1995; ANDERSON et al., 1987; VLACHOYIANNPOULOS et al., 1994), caracterizando a síndrome antifosfolípide secundária ao LES. Há relatos da associação entre doença valvular asséptica em LES e síndrome de anticorpo antifosfolípide, sustentando a teoria de que o envolvimento cardíaco seja mediado por anticorpos antifosfolípidos, possivelmente devido a estimulação primária do endotélio vascular por fatores imunológicos (NIHOYANNOPOULOS et al., 1990; JOUHIKAINEN et al., 1994; HOJNIK et al., 1993; DUCCESCHI et al., 1995). A presença desses anticorpos facilitaria o dano endocárdico por interrupção da superfície fosfolípide e de interação entre células endoteliais e plaquetas com resultante formação de trombos (METZ et al., 1994; CHARTASH et al., 1989).

Estudo prévios mostram a associação de anticorpos anticardiolipina com alterações ecocardiográficas de espessamento, regurgitação e disfunção mitral (NIHOYANNOPOULOS et al., 1990; JOUHIKAINEN et al., 1994; ANDERSON et al., 1987; CHARTASH et al., 1989; LEUNG et al., 1990a., KHAMASHTA et al., 1990), aórtica, tricúspide e pulmonar, havendo relato de endocardite de Libman-Sacks mimetizando tumor intracardíaco (APPELBE et al., 1991). Entretanto, outros estudos não conseguiram demonstrar associação entre lesões cardíacas no LES e anticorpos anticardiolipina (ALVES et al., 1997; LI et al., 1990).

GLEASON et al (1993), através da ecocardiografia, estudaram alterações valvulares em três grupos: síndrome de anticorpo antifosfolípide primária, pacientes lúpicos com anticardiolipina negativo, e controles normais. Foram observadas vegetações valvulares em 40% dos pacientes com LES e em 60% dos pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípide primária, sugerindo que os anticorpos anticardiolipina não são os únicos fatores de risco para a mediação de lesões valvulares.

As limitações para resultados conclusivos ocorrem em virtude da população avaliada. Amostras de pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípide primária não tem os mesmos mecanismos patogênicos do LES que contribuem para as lesões valvulares e os estudos comparativos de lesões cardíacas em pacientes com LES anticardiolipina positivo e negativo não podem determinar o papel independente dos anticorpos em LES (GLEASON et al., 1993). Os diferentes métodos de detecção dos anticorpos antifosfolípides, as várias técnicas ecocardiográficas e as diferenças de interpretação dos resultados também poderiam contribuir para as diferenças desses estudos (HOJNIK et al., 1993).

Na etiopatogenia das valvulopatias, além da controversa participação de anticorpos antifosfolípides circulantes, outros fatores parecem implicados, como atividade e duração de doença e terapia esteróide (STURFELT et al., 1992; BOUMPAS et al., 1995).

Além de endocardite verrucosa e infecciosa, há múltiplas causas de lesões valvulares, como valvulite, fibrose e degeneração mucóide das válvulas e dissecção aórtica, por vezes, clinicamente silenciosa, sendo as válvulas mitral e aórtica as mais freqüentemente afetadas com lesões regurgitantes (DOHERTY & SIEGEL, 1985; INOCENCIO & LOVELL et al., 1994; CERVERA et al, 1991; BOUMPAS et al., 1995). Vários mecanismos foram sugeridos para a ocorrência de insuficiência mitral em LES, como disfunção do músculo papilar, ruptura de cordoalhas tendinosas, perfuração das cúspides, secundária à vasculite e aderência fibrótica do folheto posterior ao endocárdio subjacente, conseqüente à inflamação (GEBARA et al., 1990). A insuficiência da válvula aórtica é mais freqüente que a estenose aórtica (SOUZA et al., 1992).

1.3.1.3. Doenças do Miocárdio

A miocardite lúpica tem maior prevalência em estudos de autópsias do que nas séries clínicas (DOHERTY & SIEGEL, 1985; INOCENCIO & LOVELL, 1994; CARETTE, 1988; BULKLEY & ROBERTS, 1975; ALVES *et al.*,1997; PAIVA *et al.*,1995; FRUSTACI *et al.*,1996). O comprometimento miocárdico clinicamente evidente está presente em torno de 14% (BADUI *et al.*,1985; entretanto nos achados de necrópsia, aumentam para cerca de 40%.

Clínicamente, pode haver taquicardia desproporcional ao grau de febre, dispnéia, palpitação, sopros cardíacos com ritmo em galope, cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva.

Às vezes, a miocardite é de detecção clínica difícil, tornando-se aparente por insuficiência cardíaca, quando associada à hipertensão arterial sistêmica, retenção de sódio e água devido a doença renal, corticoterapia ou pericardite. Há relatos de depressão da função miocárdica em paciente com LES, mesmo na ausência de outras manifestações cardíacas (CHIA *et al.*,1981).

Várias etiologias tem sido propostas para a cardiomiopatia lúpica, como anticorpos dirigidos contra antígenos cardíacos ou deposição de imunocomplexos que levariam à ativação de complemento, inflamação e dano miocárdico (DOHERTY & SIEGEL, 1985). A participação dos anticorpos anticardiolipina e anti-Ro/SSA na etiopatogenia da miocardite lúpica é controversa (ALVES *et al.*,1997; LEUNG *et al.*,1990a.; LOGAR *et al.*,1990; OSHIRO *et al.*,1997).

A introdução de ecocardiografia na prática clínica tem documentado doença miocárdica assintomática ou subclínica, incluindo alterações da função do ventrículo esquerdo (VE), com redução da fração de ejeção, diminuição da complacência diastólica, aumento de câmara cardíaca com aumento das dimensões do ventrículo esquerdo, e hipocinesia ou acinesia regionais (DOHERTY & SIEGEL, 1985; INOCENCIO & LOVELL, 1994; ALVES *et al.*, 1997; CROZIER *et al.*,1990; DOHERTY *et al.*, 1988.

1.3.1.4. Arritmias e Doenças de Condução

Talvez a melhor correlação entre LES e doença de condução cardíaca é a associação de lúpus materno e bloqueio cardíaco nodal congênito (CHAMEIDES et al., 1977.; McCUE et al., 1977; HULL et al., 1966). As crianças afetadas podem exibir a síndrome do lúpus neonatal. O bloqueio cardíaco pode aparecer como um achado isolado e permanecer por toda a vida

Desde 1983, diversos estudos tem enfatizado a associação entre a presença de anticorpo antinuclear anti – Ro / SSA no soro materno de pacientes que pariram crianças com bloqueio cardíaco completo (SINGSEN et al., 1985; SCOTT et al., 1983; REED et al., 1983). Inversamente, nem todas as mães que tem anti – RO / SSA no seu sangue darão origem a crianças afetadas, mesmo se transmissão placentária do anticorpo é documentada (McNEIL & EDMONDS, 1982)

Diferentes tipos de anormalidades tem sido descritos, incluindo bloqueio do feixe de ramo, bloqueio átrio-ventricular, bloqueio cardíaco completo e contração atrial prematura (DUBOIS & WALLACE, 1993). Bloqueio cardíaco de primeiro grau é incomum em pacientes com LES.

1.3.1.5. Doença Isquêmica da Artéria Coronária

A incidência de doença da artéria coronária e infarto do miocárdio em pacientes com LES parece estar aumentando. A ocorrência de infarto agudo do miocárdio em mulheres lúpicas abaixo dos 35 anos de idade tem sido descrita (DOHERTY & SIEGEL, 1985).

A doença cardíaca isquêmica, relatada em até 16% dos casos, é clinicamente manifestada em 5 a 12% dos pacientes como angina e em 3 a 11% como infarto agudo do miocárdio (BADUI et al., 1985; INOCENCIO & LOVELL, 1994; PETRI et al., 1992a; MANZI et al., 1997; PETRI et al., 1992b). A mortalidade por doença coronariana varia de 3,5% a 36,4% dos pacientes com LES, mas estudos de autópsias mostram alterações em artérias coronárias em até 42% dos casos (PETRI et al., 1992b; BULKLEY & ROBERTS, 1975; HAIDER & ROBERTS, 1981).

A patogênese da doença isquêmica coronariana em lúpicos jovens parece ser multifatorial. A aterosclerose como processo patológico induzido pelo uso crônico de corticosteróides está bem definida (HAIDER & ROBERTS, 1981; FUKUMOTO *et al.*, 1987; FARHEY & HESS, 1997; MAXWELL *et al.*, 1994).

Os episódios de vasculites com reação inflamatória envolvendo artérias coronárias e resultando em oclusão luminal caracterizam a angina associada a exacerbações da doença. Outros mecanismos incluem espasmo arterial coronariano, obstrução aguda da artéria coronária devido a trombo ou êmbolo e síndrome de anticorpo antifosfolípide (DUCCESCHI *et al.*, 1995; HARRISON *et al.*, 1986; FALCINI *et al.*, 1995; ASHERSON *et al.*, 1989; KUTOM & GIBBS, 1991; NAGAOKA *et al.*, 1993; CUNNINGHAM *et al.*, 1987; ZUCKERMAN *et al.*, 1996; AMES, 1994; MILLER *et al.*, 1995; VAARALA, 1996; WILSON *et al.*, 1992; VAARALA *et al.*, 1995; HOMCY *et al.*, 1982; JORGENSEN & HANSEN, 1993).

No LES, o mecanismo de aterosclerose é multifatorial. Embora a etiologia e a fisiopatologia da aterosclerose prematura sejam pouco compreendidas (ARONOW & GINZLER, 2000), a epidemiologia é bem documentada (MANZI *et al.*, 1997).

As complicações de aterosclerose, especialmente os eventos cardíacos, ocorrem mais freqüentemente em pacientes lúpicos com mais de cinco anos de doença (PETRI *et al.*, 1992b; ABU-SHAKRA *et al.*, (1995)

1.3.1.6. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma característica comum no LES, descrita em até 69% dos casos (BADUI *et al.*, 1985; DOHERTY & SIEGEL, 1985; HEJTMANCIK *et al.*, 1964; QUISMORIO Jr., 1997; BULKLEY & ROBERTS, 1975). A hipertensão arterial aumenta o risco de deterioração renal em LES, independente da doença renal preexistente e hipocomplementemia, proteinúria e azotemia (GINZLER *et al.*, 1993).

A falência da função renal pela nefropatia e a corticoterapia são importantes fatores contribuintes para a hipertensão arterial em muitos pacientes (DOHERTY & SIEGEL, 1985. QUISMORIO Jr, 1997).

A hipertensão arterial resulta de vários mecanismos, incluindo-se a retenção de sódio e fluido, sensibilidade aumentada às catecolaminas endógenas e a produção de angiotensinogênio (FRANCISCETTI *et al.*, 1985). A hipertensão arterial de longa evolução pode levar ao desenvolvimento de hipertrofia do miocárdio em paciente com LES. Embora a hipertensão arterial sistêmica seja o principal fator na patogênese da insuficiência cardíaca congestiva no LES, raramente é a única causa. Outros fatores predisponentes estão frequentemente presentes, tais como anemia, miocardite, pericardite, infecção, uso de corticosteróide, febre, uremia, doença valvular e doença aterosclerótica avançada (INOCENCIO & LOVELL, 1994; ALVES *et al.*, 1997; ANSARI *et al.*, 1985).

1.3.1.7. Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar é uma complicação incomum do LES, e parece ter sido descrita pela primeira vez em 1973 (ASHERSON & OAKLEY, 1986b). É relatada em até 14% em avaliação inicial e 43% no acompanhamento clínico dos pacientes lúpicos (WINSLOW *et al.*, 1995), mas habitualmente é considerada uma complicação de desenvolvimento insidioso e como importante causa de morbidade (BADUI *et al.*, 1985; ASHERSON *et al.*, 1990).

Acomete pacientes jovens de 18 a 49 anos, com relação mulher/homem de 10:1 (ASHERSON & OAKLEY, 1986b). No LES complicado com hipertensão pulmonar as características clínicas que podem estar associadas são: fenômeno de Raynaud (75% dos casos), doença renal (63% dos casos), fator reumatóide positivo (80% dos casos) e presença de anticoagulante lúpico (DUBOIS & WALLACE, 1993).

Apesar dos avanços na detecção precoce da hipertensão pulmonar no LES, sua patogênese permanece obscura; vários fatores podem ser atuantes, como a deposição de imunocomplexos em vasos pulmonares, função plaquetária anormal e defeitos de fibrinólise (ASHERSON *et al.*, 1990; PEREZ & KRAMER, 1981).

Em LES, a hipertensão pulmonar tem sido associada à anticorpos anti-RNP, fator reumatóide e anticorpos anticardiolipina (WINSLOW *et al.*, 1995; De CLERK *et al.*, 1991; BRUCATO *et al.*, 1994). Recentemente, tem-se dado importância ao papel dos anticorpos antifosfolípidos na hipertensão pulmonar em pacientes com LES sem flebite ou

evidência de embolia pulmonar. Este fato pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão devido à propensão a estado de hipercoagulabilidade e/ou trombose arteriolar pulmonar, assim como à diminuição da formação de prostaciclina endotelial, o que aumentaria a vasorreatividade (WINSLOW *et al.*,1995).

A ecocardiografia mostra dilatação ventricular direita e aumento de pressão da artéria pulmonar (BADUI *et al.*, 1985; ASHERSON *et al.*, 1990)

O fenômeno de Raynaud é referido em até 75% dos casos de hipertensão pulmonar no LES, possivelmente como componente vasoespático da etiopatogênese da doença (BADUI *et al.*,1985; ASHERSON *et al.*,1990; WINSLOW *et al.*,1995; PEREZ & KRAMER, 1981).

1. Avaliar a frequência e localização de manifestações cardíacas em pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), através da Ecocardiografia uni e bidimensional com Doppler, comparando com controles normais.
2. Avaliar as possíveis associações destas alterações encontradas, com a presença de anticorpos anticardiolipina, uso crônico de corticosteróides, atividade da doença e tempo de evolução da doença.

3.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal descritivo das alterações cardiovasculares através da ecocardiografia uni e bidimensional com Doppler contínuo e pulsado, em um grupo de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, acompanhados na disciplina de Reumatologia, no Hospital Getúlio Vargas – Universidade Federal do Piauí, no período de abril de 2000 a dezembro de 2001, e comparado com um grupo controle, constituído por voluntários sadios.

O estudo clínico constituiu-se a partir de pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e de indivíduos normais (grupo controle), que foram informados previamente sobre os detalhes do estudo a ser realizado e, com a aprovação dos mesmos, após assinarem um documento de consentimento elaborado anteriormente, o estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos para posterior autorização.

3.2. CASUÍSTICA

3.2.1. Pacientes

Os pacientes com LES foram divididos em dois grupos: Grupo I, formado por 45 pacientes de ambos os sexos, com a doença em atividade, com idade variando entre 15 anos até 58 anos, que preencheram quatro ou mais critérios de classificação diagnóstica propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) para o LES (TAN *et al.*, 1982), e modificados em 1997 (HOCHBERG, 1997), com um máximo de nove critérios. Grupo II, com a doença inativa, constituído de 27 pacientes com LES, de ambos os sexos, com idade variando entre 20 anos até 56 anos, que preencheram entre quatro e cinco critérios de classificação diagnóstica propostos pelo ACR.

3.2.2. Controles Normais

O grupo controle foi constituído por 45 pessoas voluntárias, de ambos os sexos, considerados sadios, com idade variando entre 20 anos até 57.

Critérios de exclusão:

Com o objetivo de eliminar variáveis que pudessem prejudicar a análise do estudo, foram excluídos dos grupos de pacientes com LES e do grupo de controles àqueles com:

- história prévia ou evidência clínica de febre reumática ou de endocardite infecciosa;
- superposição de doenças reumáticas;
- lúpus discóide;
- uso de droga indutora de síndrome lúpica;
- portador de prótese valvular;
- sinais e sintomas de doenças cárdio-pulmonar;
- hipertensão arterial sistêmica prévia;
- diabetes mellitus;
- doenças da tireóide;
- dislipidemias;
- outras doenças autoimunes;
- tabagismo;
- uso rotineiro de bebidas alcoólicas.

3.3. METODOLOGIA

Os 72 pacientes (45 do grupo ativo e 27 do grupo inativo) juntamente com os 45 controles normais foram submetidos a um protocolo através do preenchimento individual de uma ficha clínica padrão previamente elaborada, com dados epidemiológicos, avaliação clínico-laboratorial e outros métodos diagnósticos, uso de medicamentos, critérios de classificação do LES, de acordo com o ACR, critérios de atividade da doença através do Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI (BOMBARDIER *et. al.*, 1992) sendo considerada atividade do LES acima de oito pontos.

A idade dos pacientes e dos sujeitos do grupo de controles normais foi considerada em anos completos, na admissão ao estudo.

Quanto à classificação racial, os pacientes com LES e os do grupo de controle, foram considerados como caucasóides e não caucasóides.

A idade de início da doença foi considerada em anos, desde a primeira manifestação clínica da doença.

A data do diagnóstico da doença foi padronizada como sendo a data da consulta que confirmou a hipótese diagnóstica de LES, após comprovação clínica e laboratorial.

O tempo de evolução da doença foi considerado em meses, desde o primeiro sinal ou sintoma da doença até o momento da primeira consulta.

A diferença entre artralgia e artrite foi definida clinicamente na vigência dos sinais cardinais de inflamação.

Foi considerada febre quando a temperatura corporal medida na região axilar ultrapassava 37,6 °C. Emagrecimento, uma perda de peso superior a 10% do peso corporal ao início da doença, ou uma perda mínima em torno de quatro quilogramas em pacientes mais magros.

Fotossensibilidade foi definida como aparecimento de lesão cutânea, ou exacerbação da mesma quando da exposição à luz ou ao calor. Foram considerados ainda o eritema malar, alopecia, úlceras orais e nasofaríngeas, lesão discóide, Raynaud, úlceras necróticas de polpas digitais e extremidades distais dos membros.

Quanto ao acometimento renal, foram consideradas as alterações ao exame de urina I, com a presença de hematúria, proteinúria ou cilindrúria em pelo menos dois ou três exames repetidos, excluídas outras causas. A presença de nefrite foi definida pela proteinúria de 24 horas maior que 0,5 g/litro de albumina. Elevações dos níveis séricos de uréia e creatinina também foram considerados.

Hipertensão arterial sistêmica foi estabelecida quando medidas em três ocasiões diferentes, com indivíduos em decúbito dorsal e sentado, cujos níveis diastólicos foram superiores a 100 mm Hg (ou 10 cm de Hg).

Síndrome nefrótica foi referida quando a proteinúria de 24 horas foi superior a 3g/litro. Por dificuldades de operacionalidade, não foram realizadas biópsias renais.

Envolvimento de serosas (serosite) foi considerado na presença de pleurite, pericardite, ou em ambas.

Derrame pericárdico grave foi considerado quando a quantidade de líquido envolvesse o coração por completo, com mais de 1 centímetro de espessura.

3.4. AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA

Os pacientes com LES ativo e com LES inativo e os indivíduos do grupo controle foram estudados em decúbito lateral esquerdo, em temperatura ambiente em torno de 22°C, sendo utilizado um aparelho Hewlett Packard Sono 500, com um transdutor de 2,5 ou 3,5 MHz. As avaliações foram uni e bidimensionais, incluindo o Doppler para avaliação dos fluxos intracavitários. Todas as ecocardiografias foram interpretadas por um único observador, que ignorava sobre os dados clínicos e normas do estudo. As medidas ecocardiográficas foram efetuadas de acordo com as normas da Associação Americana de Ecocardiografia. Os volumes foram calculados pela equação de Teicholz (TEICHOLZ *et al.*, 1976). A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pela fração de ejeção (FE). Para função diastólica, os seguintes parâmetros foram indicados usando Doppler pulsado: o tempo de relaxamento isovolumétrico, definido como o tempo entre o fechamento da válvula aórtica e abertura da válvula mitral ($N=76 \pm 11$ ms); pico precoce de velocidade de enchimento ($N = 40 \pm 10$ cm/s); proporção de enchimento do ventrículo

esquerdo em diástole precoce versus tardia ($N= 1,9 \pm 0,6$); taxa de desaceleração do fluxo diastólico inicial. O derrame pericárdico, diagnosticado pela existência de espaço livre de ecos entre o pericárdio e o epicárdio da parede posterior do ventrículo esquerdo, foi classificado como leve, quando limitado à porção abaixo do ventrículo esquerdo com menos de 1 centímetro de espessura; grave, quando a quantidade de líquido envolvesse o coração por completo e com mais de 1 centímetro de espessura.

Regurgitação mitral foi definida como um fluxo holossistólico contrário, maior que: 2m/s, para dentro do átrio esquerdo.

Regurgitação aórtica, um fluxo holodiastólico em sentido contrário, para dentro do ventrículo esquerdo, maior que 2m/sec.

Regurgitação pulmonar, um fluxo holodiastólico contrário, para dentro do ventrículo direito.

Regurgitação foi ainda categorizada em leve, se delineada menor que 2 centímetros posterior à válvula afetada; moderada, se delineada 2 a 4 centímetros para dentro da câmara afetada; severa, se delineada acima de 4 centímetros posterior a válvula afetada.

Vegetação valvular foi definida com uma ecodensidade anormal localizada, com bordas bem definidas, fazendo parte de, ou, adjacentes aos folhetos das válvulas, ou aparelho subvalvular, ou aos grande vasos.

A pressão na artéria pulmonar foi calculada usando o jato de regurgitação tricúspide e a equação de Bernoulli modificada (YOCK & POPP, 1984), por converter velocidade em gradiente de pressão (em milímetros de mercúrio) e medindo a pressão sistólica ventricular direita.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas através das fichas padrão foram revisadas manualmente e inseridas em computador utilizado-se o programa de entrada de dados SOFTWARE Win STAT.

As diferenças de frequências nos grupos estudados foram analisados pelo teste Qui-Quadrado. Quando a frequência esperada numa das caselas foi inferior a cinco, foi utilizada a correção de Yates. Em casos de mais caselas inferior a cinco, foi utilizado o teste exato de Fischer.

Definiu-se como significativo o valor de $p < 0,05$ ($p < 5\%$).

4.1. Identificação da Casuística

Foram incluídos neste estudo 72 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), de ambos os sexos, divididos em dois grupos, sendo 45 com LES ativo e 27 com LES inativo, além de 45 voluntários, de ambos os sexos, considerados como grupo de controles.

Tabela 1. Distribuição segundo o sexo de 72 pacientes com LES e 45 indivíduos do grupo de controles.

GRUPO	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)		Controle (n=45)			
SEXO	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminino	41	(91,1)	26	(96,3)	41	(91,1)	108	(92,3)
Masculino	4	(8,9)	1	(3,7)	4	(8,9)	9	(7,7)
TOTAL	45	(38,5)	27	(23,0)	45	(38,5)	117	(100)

Com relação à raça, dos 45 pacientes com LES ativo, 33 (73,3%) eram não caucasóides e 12 (26,7%), caucasóides. Dos 27 pacientes com LES inativo, 18 (66,7%) eram não caucasóides e 9 (33,3%) caucasóides. Quanto aos controles normais, 27 (60%) eram não caucasóides e 18 (40%) caucasóides (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição segundo a raça dos pacientes com LES e dos indivíduos do grupo de controles.

GRUPO	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)		Controle (n=45)			
RAÇA	n	%	n	%	n	%	n	%
Caucasóide	12	(26,7)	9	(33,3)	18	(40,0)	39	(33,3)
Não caucasóide	33	(73,3)	18	(66,7)	27	(60,0)	78	(66,7)
TOTAL	45	(38,5)	27	(23,0)	45	(38,5)	117	(100)

4.2. VARIÁVEIS INDEPENDENTES ANALISADAS

4.2.1. Idade dos Pacientes com LES

A idade dos pacientes com LES ativo e LES inativo, no estudo, variou entre 15 e 58 anos, com média de 33,57 anos (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição segundo o intervalo de idade ao iniciarem as manifestações clínicas nos pacientes com LES.

Idade de início LES	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
10 a 20 anos	5	(11,1)	3	(11,1)	8	(11,1)
21 a 30 anos	23	(51,1)	8	(48,1)	31	(43,0)
31 a 40 anos	12	(26,7)	13	(48,1)	25	(34,8)
41 a 50 anos	3	(6,7)	2	(7,4)	5	(7,0)
Acima 50 anos	2	(4,4)	1	(3,7)	3	(4,1)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100)

4.2.2. Tempo de duração da doença

Com relação ao tempo de duração da doença no momento da avaliação, o menor foi de 6 meses, variando até mais de 200 meses, com média de 60,3 meses (Tabela 4)

Tabela 4. Tempo de duração da doença nos pacientes com LES

Duração da doença (meses)	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
06 a 24	16	(35,6)	4	(14,9)	20	(27,8)
25 a 60	24	(53,3)	12	(44,4)	36	(50,0)
61 a 120	5	(11,1)	9	(33,3)	14	(19,4)
120 a 240	0	(0,0)	2	(7,4)	2	(2,8)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100)

4.2.3 Tempo de demora para o diagnóstico da doença.

Quanto ao tempo de demora para o diagnóstico da doença nos grupos com LES ativo e LES inativo, em 72 pacientes avaliados, variou de 3 meses até 24 meses em 68 paciente. Em 3 casos do grupo com LES ativo e em 1 caso do grupo com LES inativo, não se conseguiu avaliar o tempo para realizar o diagnóstico, definido como tempo indeterminado (Tabela 5)

Tabela 5. Tempo de demora para o diagnóstico nos pacientes com LES

TEMPO DEMORA (meses)	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
03 a 06	14	(31,1)	7	(26,0)	21	(29,1)
07 a 12	22	(48,9)	13	(48,1)	35	(48,7)
13 a 24	6	(13,3)	6	(22,2)	12	(16,7)
Indeterminado	3	(6,7)	1	(3,7)	4	(5,5)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100)

4.2.4. Critérios Diagnósticos

Tabela 6. Critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* (ACR) em pacientes com LES.

Critérios do ACR	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
4 Critérios	6	(13,3)	19	(70,3)	25	(34,8)
5 Critérios	11	(24,4)	8	(29,7)	19	(26,3)
6 Critérios	7	(15,6)	0	(0,0)	7	(9,8)
7 Critérios	16	(35,6)	0	(0,0)	16	(22,2)
8 Critérios	4	(8,9)	0	(0,0)	4	(5,5)
Mais 8 critérios	1	(2,2)	0	(0,0)	1	(1,4)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100)

4.2.5. Atividade da doença

Entre os 72 pacientes avaliados pelo Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), 45 foram considerados com a doença em atividade, ou seja, com escore SLEDAI acima de 8 pontos, variando até mais de 25 e os restantes 27 pacientes foram considerados com LES inativo, com escore SLEDAI abaixo de 8 pontos (Tabela 7).

Tabela 7. Escores para índice de atividade do LES (SLEDAI) em pacientes com a doença.

ÍNDICE SLEDAI	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
Até 8	0	(0,0)	27	(100,0)	27	(374,5)
9 a 15	24	(53,3)	0	(0,0)	24	(33,3)
16 a 25	19	(42,2)	0	(0,0)	19	(26,4)
Acima de 25	2	(4,5)	0	(0,0)	2	(2,8)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100)

4.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas gerais mais freqüentes encontradas nos grupos de pacientes com LES ativo (n=45) e com LES inativo (n=27), estão distribuídas na tabela 8.

Tabela 8. Manifestações clínicas em pacientes com LES

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	Grupo I		Grupo II	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)	
	n	%	n	%
Artrite / artralgia	37	(82,2)	2	(7,4)
Febre	26	(57,8)	9	(33,3)
Rash malar	24	(53,3)	2	(7,4)
Fotossensibilidade	22	(48,9)	3	(p11,1)
Nefrite	21	(46,7)	4	(14,8)
Emagrecimento	13	(28,9)	11	(40,7)
Hematológicas	13	(28,8)	2	(7,4)
Alopecia	12	(26,7)	4	(14,8)
Serosite	12	(26,6)	2	(7,4)
Hipertensão arterial	12	(26,7)	4	(14,9)
Raynaud	11	(24,4)	0	(0,0)
Vasculite periférica	10	(22,2)	0	(0,0)
Abortamentos	9	(20,0)	0	(0,0)
Dor precordial	8	(17,7)	0	(0,0)
Úlceras orais	7	(15,5)	1	(3,7)
Miosite	7	(15,5)	1	(3,7)
Outros distúrbios neurológicos	5	(11,1)	0	(0,0)
Tromboembolismo	4	(8,8)	0	(0,0)
Oculares	4	(8,8)	1	(3,7)
Acidente Vascular Cerebral	3	(6,6)	0	(0,0)

Tromboembolismo ocorreu em 4 (8,8%) pacientes com LES ativo, não sendo observado em pacientes com LES inativo. Houve associação desta manifestação clínica com a presença de anticorpos anticardiolipina nestes quatro pacientes.

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico ocorreu em 3 (6,6%) dos pacientes com LES ativo, relacionados com a presença de anticorpos anticardiolipina. Outros distúrbios neurológicos incluíram 5 (11,1%) pacientes com LES ativo, caracterizados por crises convulsivas em 2(4,4%) pacientes, distúrbios de comportamento em 2 (4,4%) pacientes, e 1 (2,2%) paciente com mielite transversa. Não foram observadas manifestações neurológicas nos pacientes com LES inativo.

4.4. MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

Quanto aos exames laboratoriais, a abordagem foi realizada em todos os pacientes com LES ativo e LES inativo e em todos os sujeitos do grupo de controles, através de avaliação hematológica completa, velocidade de sedimentação das hemácias, exames de urina com a avaliação de elementos anormais e sedimento urinário, dosagens de uréia e creatinina, hemograma, glicemia de jejum.

A avaliação imunológica foi realizada em todos os pacientes, além dos sujeitos do grupo de controles, através da pesquisa de auto-anticorpos, células LE, anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico, complemento sérico e sorologia para sífilis (VDRL) (Tabela 9).

No grupo de controles normais a avaliação imunológica foi normal, pois constituía critérios de exclusão. Apenas 2 (4,4%) sujeitos deste grupo apresentaram reação sorológica positiva para sífilis (VDRL) com titulação inferior a 1/32.

Tabela 9. Alterações laboratoriais em pacientes com LES.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS	Grupo I		Grupo II
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)
	n	%	n
FAN (Hep 2 e IFI)	44	(97,8)	25
			92,6)
Células LE	34	(75,5)	5
			18,5)
Anti-DNA dupla hélice	22	(49,8)	1
			3,7)
Anti-Ro/SSA	15	(33,3)	3
			11,1)
Anti-La/SSB	15	(33,3)	3
			11,1)
Hipocomplementemia	15	(33,3)	0
			0,0)
Anticardiolopina	14	(31,1)	2
			7,4)
Anti-Sm	13	(28,9)	4
			14,8)
Sorologia p/ sífilis	6	(13,3)	2
			7,4)
Anticoagulante lúpico	4	(8,9)	0
			0,0)

Com relação à frequência e títulos de fator antinuclear (FAN), títulos acima de 1/500 foram observados no grupo de pacientes com LES ativo em 31 (68,9%), e títulos acima de 1/2560 em 3 (6,7%). Nos pacientes com LES inativo, foram observados títulos abaixo de 1/500. Quanto aos padrões morfológicos encontrados, o periférico ocorreu em 13 (28,9%) e homogêneo/periférico em 20 (44,5%) dos pacientes com LES ativo. No LES inativo, o padrão morfológico mais encontrado foi o homogêneo em 9 (33,3%).

A frequência e os títulos de anticorpos anti-DNA de dupla hélice foram considerados como parâmetros importantes para destacar atividade da doença (Tabela 10).

Tabela 10. Frequência e títulos de anticorpos anti-DNA de dupla hélice em pacientes com LES.

FREQUÊNCIA E TÍTULOS ANTI-DNA	Grupo I		Grupo II
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)
	n	%	n
1/10 a 1/40	3	(6,7)	2 7,4)
1/40 a 1/160	10	(22,2)	1 3,7)
1/160 a 1/500	19	(42,2)	0 0,0)
Acima 1/500	12	(26,7)	0 0,0)

4.5. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

A avaliação cardiovascular foi realizada nos 72 pacientes com LES (45 com LES ativo e 27 com LES inativo) e nos 45 sujeitos do grupo de controles, através da eletrocardiografia de repouso e da ecocardiografia uni e bidimensional com Doppler contínuo e pulsado, por um único examinador.

4.5.1. Alterações Eletrocardiográficas.

As alterações eletrocardiográficas estão relacionadas na tabela 11.

Tabela 11. Alterações eletrocardiográficas em pacientes com LES.

ALTERAÇÕES ECG	Grupo LES ativo		Grupo II		Grupo III	
	(n=45)		LES inativo (n=27)		Controle (n=45)	
	n	%	n	%	n	%
Hipertrofia VE	9	(20,0)	4	(14,9)	0	(0,0)
Taquicardia sinusal	7	(15,5)	3	(11,1)	3	(6,7)
Alterações mínimas ST-T	5	(11,1)	2	(7,4)	0	(0,0)
Baixa voltagem QRS	4	(8,9)	1	(3,7)	3	(6,7)
PR prolongado	2	(4,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Q em V1 a V4	2	(4,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Hipertrofia VD	2	(4,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Bloqueio AV	2	(4,4)	0	(0,0)	0	(0,0)

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AV: átrio-ventricular.

4.5.2. Alterações Ecocardiográficas

Quanto à duração da doença e as alterações ecocardiográficas encontradas em 72 pacientes com LES, sendo 45 com LES ativo e 27 com LES inativo estão relacionadas na Tabela 12.

Tabela 12. Duração da doença e alterações ecocardiográficas em pacientes com LES.

Duração da doença em meses	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)			
	n	%	n	%	n	%
06 a 24	8	(17,8)	0	(0,0)	8	(21,0)
25 a 48	6	(13,3)	1	(3,7)	7	(18,4)
49 a 72	11	(24,4)	3	(11,1)	14	(36,9)
Acima de 72	4	(11,1)	4	(14,8)	9	(23,7)
TOTAL	30	(79,0)	8	(21,0)	38	(100,0)

No grupo de pacientes com LES ativo foi observado comprometimento de todas as estruturas cardíacas, à avaliação pela ecocardiografia. No grupo de controles, foi encontrado prolapso da válvula mitral em 4 (8,9%) dos 45 sujeitos avaliados, considerado um achado eventual, sem manifestações clínicas significantes.

4.5.2.1. Anormalidades do pericárdio

As anormalidades pericárdicas estiveram presentes apenas no grupo com LES ativo, não sendo observadas nos pacientes com LES inativo e nem no grupo de controles. Pericardite sem derrame pericárdico, caracterizada pelas manifestações clínicas e ecocardiográficas, foi detectada em 13 (28,9%) dos pacientes com LES ativo. O derrame pericárdico foi detectado em 10 (22,2%) dos pacientes. Destes, 6 (13,3%) com derrame leve, 3 (6,7%) com derrame moderado e 1 (2,2%) com derrame acentuado, porém sem tamponamento cardíaco. Espessamento pericárdico ocorreu em 2(4,4%) dos pacientes com LES ativo.

4.5.2.2. Comprometimento Endocárdio-valvar

O comprometimento endocárdio-valvar esteve associado com as válvulas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar, sobressaindo o acometimento da válvula mitral. Quanto à duração da doença relacionada com as anormalidades de válvulas cardíacas, variou de 6 ate mais de 72 meses de evolução. No grupo com LES inativo as anormalidades ocorreram mais tardiamente, a partir de 49 meses de evolução (Tabela 13)

Tabela 13. Duração da doença e anormalidade de válvulas cardíacas.

Duração da doença em meses	Grupo I	Grupo II	Total
	LES ativo (n=45)	LES inativo (n=27)	
06 a 24	2,2)	0,0)	4,0)
25 a 48	17,8)	0,0)	32,0)
49 a 72	13,3)	11,1)	36,0)
Acima de 72	11,1)	7,4)	28,0)
TOTAL	0	20,0)	5
	80,0)	20,0)	100,0)

As vegetações em válvula mitral ocorreram em 8 (17,8%) de 45 pacientes com LES ativo e em 2 (7,4%) dos pacientes com LES inativo, sem significância estatística entre os dois grupos (Tabela 14).

Tabela 14. Vegetações em válvula mitral relacionadas aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Vegetação		Ausência de Vegetação	
	n	%	n	%
LES ativo	8	(17,8)	37	(82,2)
LES inativo	2	(7,4)	25	(92,6)
TOTAL	10	(13,9)	62	(86,1)

Teste exato de Fisher: $p = 0,30$

A insuficiência da válvula mitral foi observada em 10 (22,2%) dos 45 pacientes com LES ativo e em 1 (3,8%) dos 27 paciente com LES inativo, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,21$)

Quanto ao espessamento de válvula mitral, foi a alteração endocárdio-valvar mais freqüente, sendo encontrada em 17 (37,8%) dos LES ativo e em 4 (14,9%) dos LES inativo, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15. Espessamento de válvula mitral relacionado aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Espessamento		Ausência de Espessamento	
	n	%	n	%
LES ativo	17	(37,8)	28	(62,2)
LES inativo	4	(14,9)	23	(85,1)
TOTAL	21	(29,1)	51	(70,9)

$X^2=4,31$ $p=0,037$

Ainda em relação ao espessamento de válvula mitral, dentre 17(37,8%) dos 45 pacientes com LES ativo, 6 (13,3%) tinham espessamento do folheto anterior, 2(4,4%) tinham espessamento do folheto posterior e 9 (20%) com espessamento combinado (anterior + posterior). No grupo com LES inativo, 4 (14,9%) tinham espessamento de válvula mitral, 2 (7,4%) com espessamento do folheto anterior, 1 (3,7%) com espessamento de folheto posterior e 1 (3,7%) com espessamento combinado.

Regurgitação da válvula mitral foi observada em 11 (24,4%) com LES ativo e em 2 (7,4%) com LES inativo (Tabela 16)

Tabela 16. Regurgitação mitral relacionado aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Regurgitação		Ausência de Regurgitação	
	n	%	n	%
LES ativo	11	(24,4)	34	(75,6)
LES inativo	2	(7,4)	25	(92,6)
TOTAL	13	(18,0)	59	(82,0)

Teste exato de Fisher: $p=0,11$

Com relação ao prolapso de válvula mitral, foi observado em 6(13,3%) de 45 dos LES ativo, em 2 (4,7%) dos pacientes dos LES inativo, e em 4 (8,9%) de 45 sujeitos do grupo de controles, considerados neste último grupo como achado eventual. Quando correlacionados os grupos com LES ativo e LES inativo, foram estatisticamente não significantes ($p=0,70$).

Estenose de válvula mitral ocorreu somente no grupo com LES ativo, em 2 (4,4%) dos 45 pacientes avaliados.

Calcificação de válvula mitral ocorreu apenas em 1 (2,2%) paciente com LES ativo.

Retardo do fechamento da válvula mitral também ocorreu apenas em 2 (4,4%) de 45 com LES ativo.

Vegetações em válvula aórtica ocorreram em 4 (8,9%) dos pacientes com LES ativo e em 1 (3,8%) dos pacientes com LES inativo (tabela 17).

Tabela 17. Vegetações em válvula aórtica relacionadas aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Vegetações		Ausência de Vegetações	
	n	%	n	%
LES ativo	4	(8,9)	41	(91,1)
LES inativo	1	(3,8)	26	(96,2)
TOTAL	5	(7,0)	67	(93,0)

Teste exato de Fisher: $p=0,70$

Em relação à insuficiência de válvula aórtica, 5 (11,1%) dos pacientes com LES ativo e 2 (7,4%) dos pacientes com LES inativo tinham este tipo de lesão (Tabela 18).

Tabela 18. Insuficiência em válvula aórtica relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Insuficiência		Ausência de Insuficiência	
	n	%	n	%
LES ativo	4	(8,9)	41	(91,1)
LES inativo	1	(3,8)	26	(96,2)
TOTAL	5	(7,0)	67	(93,0)

Teste exato de Fisher: $p=0,70$

Estenose de válvula aórtica foi observada somente no grupo com LES ativo em 2 (4,4%) dos 45 pacientes, não sendo detectada nos pacientes com LES inativo.

Quanto ao espessamento de válvula aórtica, também só foi observado no grupo com LES ativo em 4 (8,9%) dos 45 pacientes, não sendo observado nos pacientes com LES inativo.

Regurgitação de válvula aórtica foi observada em 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo e em apenas 1 (3,7%) dos pacientes com LES inativo (Tabela 19).

Tabela 19. Regurgitação de válvula aórtica relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Regurgitação		Ausência de Regurgitação	
	n	%	n	%
LES ativo	3	(6,7)	42	(93,3)
LES inativo	1	(3,7)	26	(96,3)
TOTAL	4	(5,6)	68	(94,4)

Teste exato de Fisher: $p=1,0$

Em relação ao envolvimento de válvula tricúspide, vegetações foram detectadas à ecocardiografia em 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo e em 1 (3,7%) dos pacientes com LES inativo (Tabela 20).

Tabela 20. Vegetações em válvula tricúspide relacionadas aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Vegetações		Ausência de Vegetações	
	n	%	n	%
LES ativo	3	(6,7)	42	(93,3)
LES inativo	1	(3,7)	26	(96,3)
TOTAL	4	(5,6)	68	(94,4)

Teste exato de Fisher: p=1,0

A insuficiência da válvula tricúspide foi observada em 2 (4,4%) dos pacientes com LES ativo, não sendo observada em nenhum paciente do grupo com LES inativo.

Quanto à regurgitação de válvula tricúspide, houve acometimento somente no grupo com LES ativo em 2 (4,4%) dos pacientes; não ocorreu em nenhum paciente com LES inativo.

4.5.2.3. Alterações do miocárdio

Quando avaliadas as alterações no miocárdio, a hipertrofia de ventrículo esquerdo foi observada em 9 (20%) com LES ativo e em 4 (14,9%) com LES inativo (Tabela 21).

Tabela 21. Hipertrofia de ventrículo esquerdo relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Hipertrofia		Ausência de Hipertrofia	
	n	%	n	%
LES ativo	9	(20,0)	36	(80,0)
LES inativo	4	(14,9)	23	(85,1)
TOTAL	13	(18,0)	59	(82,0)

Teste exato de Fisher: p=0,75

Disfunção diastólica do miocárdio foi encontrada em 8 (17,8%) pacientes com LES ativo e em 1 (3,8%) com LES inativo (Tabela 22).

Tabela 22. Disfunção diastólica do miocárdio relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Presença de Disfunção		Ausência de Disfunção	
	n	%	n	%
LES ativo	8	(17,8)	37	(80,2)
LES inativo	1	(3,8)	26	(96,2)
TOTAL	9	(12,5)	63	(87,5)

Teste exato de Fisher: $p=0,13$

Disfunção sistólica do miocárdio foi detectada somente no grupo com LES ativo, em 4(8,9%) dos pacientes avaliados, não sendo encontrada no grupo com LES inativo.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ocorreu em 4 (8,9%) dos pacientes com LES ativo, não sendo observada em nenhum paciente com LES inativo.

No grupo com LES ativo houve redução do relaxamento diastólico em 8 (17,8%) pacientes e em 2 (7,4%) dos pacientes com LES inativo (Tabela 23).

Tabela 23. Redução do relaxamento diastólico relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Com Redução		Sem Redução	
	n	%	n	%
LES ativo	8	(17,8)	37	(80,2)
LES inativo	2	(7,4)	25	(92,6)
TOTAL	10	(13,9)	62	(86,1)

Teste exato de Fisher: $p=0,30$

4.5.2.4. Avaliação da artéria pulmonar

A pressão na artéria pulmonar à ecocardiografia foi avaliada através da equação de Bernoulli modificada, sendo encontrado aumento da pressão somente no grupo com a doença ativa em 2 (4,4%) dos pacientes com LES. No grupo com LES inativo, todos os 27 pacientes tiveram pressão normal na artéria pulmonar.

4.5.2.5. Avaliação da Fração de Ejeção (FE)

A fração de ejeção foi calculada pela equação de Teicholz e classificada em 3 índices: menor que 30%; entre 30 e 60%; e acima de 60% (Tabela 24).

No grupo de controles, todos os 45 sujeitos avaliados tinham fração de ejeção acima de 60%.

Tabela 24. Fração de ejeção em pacientes com LES.

FRAÇÃO DE EJEÇÃO	Grupo I		Grupo II		Total	
	LES ativo		LES inativo (n=27)			
	(n=45)					
	n	%	n	%	n	%
Menor que 30%	1	(2,2)	0	(0,0)	1	(1,4)
De 30 a 60%	6	(13,3)	2	(7,4)	8	(32,0)
Acima de 60%	38	(84,5)	25	(92,6)	63	(87,5)
TOTAL	45	(62,5)	27	(37,5)	72	(100,0)

4.6. ASSOCIAÇÕES COM ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA

Anticorpos anticardiolipina foi pesquisado nos 45 pacientes com LES ativo e nos 27 com LES inativo, além dos 45 sujeitos do grupo de controles.

A associação de manifestações cardiovasculares com a presença de anticorpos anticardiolipina foi observada quando avaliou-se o envolvimento endocárdio-valvar, o envolvimento de miocárdio e o envolvimento de vasos coronarianos, sendo mais evidente

no grupo com LES ativo. Quanto à associação de anticorpos anticardiolipina e envolvimento do pericárdio, não foi observada em nenhum dos três grupos estudados.

Quanto à frequência de anticorpo anticardiolipina e acometimento do miocárdio, ocorreu em 7 (15,6%) dos pacientes com LES ativo e em 2 (7,4%) dos pacientes com LES inativo (Tabela 25).

Tabela 25. Associação de anticorpos anticardiolipina e acometimento do miocárdio relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Com acometimento do miocárdio		Sem acometimento do miocárdio	
	n	%	n	%
LES ativo	7	(15,6)	38	(84,4)
LES inativo	2	(7,4)	25	(92,6)
TOTAL	9	(12,5)	63	(87,5)

Teste exato de Fisher: p=0,46

A associação de anticorpo anticardiolipina com acometimento de válvulas cardíacas foi observada em 3 (6,7%) dos com LES ativo e em 1 (3,7%) dos pacientes com LES inativo, sendo a válvula mitral comprometida nos quatro pacientes (Tabela 26).

Tabela 26. Associação de anticorpos anticardiolipina e acometimento de válvula cardíaca relacionada aos grupos de pacientes com LES ativo e LES inativo.

	Com acometimento valvular		Sem acometimento valvular	
	n	%	n	%
LES ativo	3	(6,7)	42	(93,3)
LES inativo	1	(3,7)	26	(96,3)
TOTAL	4	(5,6)	68	(94,4)

Teste exato de Fisher: p=1,0

Doença coronariana que evoluiu com infarto agudo do miocárdio foi observada em 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo, associada à presença de anticorpos anticardiolipina. Nenhum dos 27 pacientes com LES inativo evoluiu com doença coronariana isquêmica.

Fenômeno de Raynaud associado a anticorpos anticardiolipina, foi encontrado somente no grupo com LES ativo, em 11 (24,4%) dos pacientes avaliados.

4.7. OUTRAS MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

Quanto ao tempo de duração do LES relacionado com doença coronariana isquêmica, que evoluiu com infarto agudo do miocárdio, foi observado em 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo. Nenhum dos 27 pacientes com LES inativo evoluiu com esta complicação clínica (Tabela 27).

Tabela 27. Duração do LES e doença coronariana isquêmica (infarto agudo do miocárdio).

Duração da Doença em meses	Grupo I		Grupo II	
	LES ativo (n=45)		LES inativo (n=27)	
	n	%	n	%
Até 48	1	(2,2)	0	(0,0)
Acima de 48	2	(4,4)	0	(0,0)

Não foi encontrada associação entre o tempo de duração da doença e o envolvimento endocárdio –valvar.

Quanto ao tempo de uso de corticosteróide, observou-se relação com doença coronariana isquêmica complicada com infarto agudo do miocárdio em 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo. Estes pacientes tiveram níveis séricos de colesterol bastante elevados. No grupo de 27 pacientes com LES inativo não foi encontrado relação entre doença coronariana isquêmica e tempo de uso de corticosteróide (Tabela 28).

Tabela 28. Tempo de uso de corticosteróide e doença coronariana isquêmica (Infarto agudo do miocárdio)

Tempo de uso de corticosteróide em meses	Grupo I	Grupo II
	LES ativo (n=45)	LES inativo (n=27)
Até 48	2,2)	0,0)
Acima de 48	4,4)	0,0)

A hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 12 (26,7%) dos pacientes com LES ativo e em 4 (14,9%) dos pacientes com LES inativo e em nenhum dos 45 sujeitos do grupo de controles, pois constituía critério de exclusão para estes últimos (Tabela 29). A hipertensão arterial esteve relacionada com os níveis séricos de colesterol total acima de 250 mg/dl em 7 dos 12 pacientes comprometidos no grupo com LES ativo e em 3 dos 4 pacientes comprometidos no grupo com LES inativo. Estes mesmos pacientes tinham história de uso de corticosteróide na dose média diária de 20 mg de prednisona por mais de 48 meses.

Tabela 29. Hipertensão arterial sistêmica relacionada aos grupos com LES ativo e LES inativo.

	Com Hipertensão		Sem Hipertensão	
	n	%	n	%
LES ativo	12	(26,7)	33	(73,3)
LES inativo	4	(14,9)	23	(25,1)
TOTAL	16	(22,2)	56	(77,8)

$X^2 = 1,37$ $p = 0,24$

Ainda em relação à hipertensão arterial sistêmica 3 (6,7%) dos pacientes com LES ativo evoluíram com insuficiência cardíaca congestiva associada a insuficiência renal crônica, em decorrência de nefropatia por LES.

As médias das medidas ecocardiográficas obtidas após avaliação de 72 pacientes dos grupos com LES e do grupo de controles podem ser encontradas na Tabela 30.

Tabela 30. Média das medidas ecocardiográficas.

	Grupo LES ativo (n=45)	Grupo II LES inativo (n=27)	Grupo III Controle (n=45)
Átrio esquerdo	35 mm	33 mm	27 mm
Ventrículo esquerdo diástole	51 mm	47mm	38 mm
Ventrículo esquerdo sístole	36 mm	30mm	26mm
Diâmetro raiz da aorta	31mm	29mm	23mm
Volume sistólico	86mm	88mm	63mm
Ventrículo direito	18mm	21mm	12mm
Volume sistólico final	47ml	40ml	30ml
Volume diastólico final	121ml	108ml	97ml
Fração de encurtamento	38%	42%	37%
Espessura septal	11mm	9mm	7mm
Espessura parietal	13mm	13mm	8mm
Fração de ejeção	66%	69%	66%
Relação volume/massa	0,82m l/g	0,77m l/g	0,50m l/g

A doença cardiovascular, antes sem sua devida importância face à gravidade da doença, começou a assumir grande destaque como complicação tardia do LES. Deste modo, de forma semelhante à que ocorre com a população normal, a doença cardiovascular passou a ser considerada um importante limitador na sobrevida dos pacientes com LES e uma preocupação a mais no tratamento desses pacientes.

A ecocardiografia tem sido utilizada na avaliação do envolvimento cardiovascular no LES quando este já é conhecido ou suspeito (BENOTTI *et al.*, 1984; BROWN *et al.*, 1988; LERMAN *et al.*, 1982 MYEROWITZ *et al.*, 1974; PAGET *et al.*, 1975; REINER & FURIE, 1989). Nestes casos, mostra-se útil, para revelar o grau de envolvimento e também para o seu acompanhamento (GALVE *et al.*, 1988). Os estudos ecocardiográficos prévios sempre foram realizados independentes da fase da doença (MANISCALCO *et al.*, 1975; ITO *et al.*, 1979; GALVE *et al.*, 1988; DOHERTY *et al.*, 1988; KLINKHOFF *et al.*, 1985; LI *et al.*, 1989).

Estudos ecocardiográficos têm demonstrado alterações cardíacas em 38 a 88% dos pacientes com LES (BADUI *et al.*, 1985; CERVERA *et al.*, 1997; RAMONDA *et al.*, 1992; BERENSZTEIN *et al.*, 1983; LEUNG *et al.*, 1990; ONG *et al.*, 1992)

Neste estudo, o envolvimento pericárdico ocorreu somente no grupo de pacientes com LES em atividade, indicando, como já observado, que alterações do pericárdio se associam à fase ativa da doença, (ALVES *et al.*, 1997). Pericardite sem derrame ocorreu em 48,9%, dos casos. Derrame pericárdico leve e moderado foi observado em 28,9% e 17,8 %, respectivamente. Derrame pericárdico acentuado ocorreu em 4,4%, inferior aos estudos de BERENSZTEIN *et al.*(1983) que referem derrame grave em 13,6% e aos CHIA *et al.*(1981), em 24%. Espessamento pericárdico foi observado em 8,9% inferior ao comparado a série de CHIA *et al* (1981), (41%), mais similar à de RAMONDA *et al.* (1992), que foi de 11,4%.

O espectro de valvulopatias relacionadas com o LES tem-se expandido e inclui desde o espessamento de folheto valvular com sinais de regurgitação (alteração funcional predominante) ou estenose (mais rara) até a mais característica lesão valvular da endocardite de Libman-Sacks ou verrucosa não bacteriana.

A prevalência de endocardite de Libman – Sacks variava de 25 a 100% em estudos iniciais de autópsias. Todas as quatro válvulas cardíacas podem ser envolvidas, principalmente a válvula mitral, mas parece que sua prevalência tem diminuído nos últimos 30 anos da era pós-esteróide (DOHERTY e SIEGEL, 1985; INOCENCIO e LOVELL, 1994; HOJNIK *et al.*, 1993; MORONI *et al.*, 1995; JOFFE *et al.*, 1996).

Em nossa casuística foram observadas vegetações em válvula mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar. A válvula mitral foi a mais acometida e quando relacionados os grupos com LES, com e sem atividade foi observado em 8 (17,8%) pacientes com a doença ativa e em 2 (7,4%) com a doença inativa, com uma correlação estatisticamente não significativa ($p=0,30$), (Tabela 14). A válvula aórtica foi a segunda mais acometida, ocorrendo em 4 (8,9%) pacientes com LES ativo e em 1 (3,8%) pacientes com LES inativo, também estatisticamente não significante ($p=0,64$) (Tabela 17). Vegetações também foram encontradas em válvulas tricúspides, em 3 (6,7%) com LES ativo e em 1 (3,7%) pacientes com LES inativo, ($p=1,0$) (Tabela 20). Vegetações foram vistas na válvula pulmonar em apenas 1 (2,2%) paciente com LES ativo.

A maior frequência de vegetações em válvulas mitral e aórtica em nossa casuística, foi similar à encontrada por ROLDAN *et al.*, (1996).

Incidência de prolapso de válvula foi observada em um estudo realizado por ENOMOTO *et al.*, (1991) em 7% dos pacientes com LES avaliados através da ecocardiografia. Em nossa casuística o prolapso de válvula mitral foi encontrado em 6 (13,3%) pacientes com LES ativo e em 2 (7,4%) com LES inativo, sem significância estatística ($p=0,70$). Prolapso de válvula mitral foi encontrado em 4 (8,9%) sujeitos do grupo dos controles normais, sendo considerado um achado eventual, possível de ocorrer na população geral, sem repercussões clínicas significativas, na maioria das vezes.

GALVE *et al.* (1988). estudaram um grupo de 74 pacientes com LES, prospectivamente, por cinco anos de doença cardíaca valvular usando ecocardiografia. Em 6 (8,1%) pacientes foram encontradas válvulas rígidas e espessadas com estenose, regurgitação, ou ambas. As lesões valvulares crônicas vistas nesses pacientes provavelmente estavam relacionadas com o estágio cicatricial da endocardite de Libman-

Sacks. Evidências indiretas para isso, é que esses pacientes eram mais idosos, tinham LES por um período mais longo, e tinham recebido quantidade bem maiores de corticosteróides.

Nesta casuística, insuficiência mitral foi observada em 10 (22,2%) pacientes com LES ativo, em apenas 1 (3,8%) pacientes com LES inativo, e quando relacionados os grupos com LES ativo e LES inativo, foram estatisticamente não significantes ($p=0,21$). Estenose de válvula mitral foi observada em 2 (4,4%) pacientes com LES ativo, com evolução acima de 48 meses. Insuficiência de válvula aórtica, quando relacionadas aos grupos com LES ativo e LES inativo não mostrou significância estatística ($p=0,70$) (Tabela 18). Estenose de válvula aórtica foi observada apenas em 2 (4,4%) pacientes com LES ativo. O maior acometimento de valvular mitral observado, está de acordo com as descrições da literatura, em que a válvula mitral é mais acometida, seguida da válvula aórtica (BADUI *et al.*, 1985; CERVERA *et al.*, 1992; GIUNTA *et al.*, 1993; CROZIER *et al.*, 1990; ROLDAN *et al.*, 1996; ONG *et al.*, 1992; RAMONDA *et al.*, 1992; LEUNG *et al.*, 1990c; KHAMASHTA *et al.*, 1990.) Insuficiência da válvula tricúspide, na nossa casuística foi observada em 4,4% dos pacientes com LES ativo.

Espessamento de folhetos de válvulas cardíacas é a lesão mais comumente detectado pela ecocardiografia em pacientes com LES e síndrome antifosfolípide primária. Espessura valvular aumenta de duas a três vezes mais quando comparada com a espessura da válvula normal (GALVE *et al.*, 1992; BADUI *et al.*, 1995). A válvula mitral é mais comumente envolvida seguida da válvula aórtica. A maioria das válvulas espessadas, desenvolve anormalidades hemodinâmicas de modo que espessamento, como anormalidade exclusiva, é incomum.

Na nossa casuística, o espessamento de válvula cardíaca foi observado somente em válvulas mitral e aórtica. Quanto ao espessamento de válvula mitral, ocorreu em 37,8% com LES ativo e em 14,9% com LES inativo, com significância estatística ($p=0,037$) (Tabela 19). Espessamento de válvula aórtica foi encontrado somente nos pacientes com LES ativo, em 8,8% dos casos avaliados.

GARCIA – TORRES *et al.*, (1996), presumiram que interação de anticorpos antifosfolípidos (aPL) com fatores locais nas válvulas poderiam levar a danos endocárdicos, resultando em trombose superficial e infiltração subendocárdica por células mononucleares,

causando fibrose e calcificação. Alternativamente, o evento inicial poderia ser lesão endotelial do capilar intravalvular causada pelo anticorpo antifosfolípide interagindo com antígenos locais. Isto poderia levar à trombose intracapilar, inflamação focal, e o desenvolvimento de fibrose e cicatrização. Ambos os caminhos poderiam resultar em deformidades valvulares que poderiam ser hemodinamicamente significantes.

A observação de que doses significativamente maiores de corticosteróide é concordante com o conceito que terapia com corticosteróide facilita a cicatrização valvular, com retração e subsequente calcificação da lesão valvular (BULKLEY & ROBERTS, 1975).

Em nosso estudo, calcificação de válvula cardíaca ocorreu apenas em válvula mitral, em 1 (2,2%) paciente com LES ativo, com tempo de uso de corticosteróide superior a 48 meses, sendo uma manifestação rara, como observado por BULKLEY & ROBERTS (1975).

Na nossa casuística, o retardo no fechamento mitral foi um achado raro, observado somente em 2 (4,4%) pacientes com LES ativo, semelhante as citações de CASTIER *et al.*, (1994), que observaram essas alterações somente em 4 casos, em 108 pacientes lúpicos estudados.

KHAMASHTA *et al.*, (1990), em um estudo de 50 pacientes com LES, demonstraram uma associação entre a presença de anticorpos antifosfolípides e lesões valvulares, particularmente afetando válvula mitral, com regurgitação.

Vários estudos têm demonstrado anormalidades nas válvulas cardíacas em um terço dos pacientes com síndrome antifosfolípide primária, sendo a porcentagem maior quando existe LES (GARCIA – TORRES *et al.*, 1996. FORMICHEVA *et al.*, 1998 LEUNG *et al.*, 1990a). A anormalidade funcional predominante é a regurgitação.

METZE *et al.* (1994), em um estudo realizado sobre prevalência de envolvimento valvular em LES e associação com síndrome antifosfolípide em 52 pacientes, detectaram, através de ecocardiografia com Doppler regurgitação aórtica em 1(2%) dos casos.

CERVERA *et al.* (1992), em um estudo prospectivo realizado em 70 pacientes encontraram anormalidades cardíacas em 42 (57%). Não foi observada diferença significativa em relação ao sexo, idade e duração da doença entre aqueles com e sem anormalidades ecocardiográficas. Anormalidades valvulares foram detectadas em 31 (44%) pacientes. Anormalidades valvulares da mitral foram os achados mais comuns em 23 (33%) pacientes, sendo regurgitação valvular a lesão mais comumente encontrada, ocorrendo como leve em 11 (16%) e moderada em 6(9%).

ENOMOTO *et al.* (1991), em um estudos sobre frequência de regurgitação valvular pela ecocardiografia com Doppler colorido, realizado em 43 pacientes com LES, relataram uma prevalência de 79% de regurgitação. Nesse mesmo estudo, a incidência de regurgitação mitral, tricúspide e pulmonar foi mais alta em pacientes com LES do que em normais, e tendência semelhante foi observada em cada grupo etário. Regurgitação aórtica foi observada em 7% dos pacientes. Não houve diferença significativa quanto à idade e duração da doença entre grupos de pacientes com ou sem regurgitação mitral. Porém a duração da doença foi significativamente mais longa no grupo com regurgitação tricúspide do que sem regurgitação tricúspide. Idade e duração da doença tendem a ser mais longas com regurgitação pulmonar.

A presença da doença valvular não se relaciona temporariamente com as características clínicas do lúpus. A idade dos pacientes, a duração da doença, a evidência clínica ou laboratorial de atividade e severidade, e a duração ou tipo de terapêutica, não diferem conforme a presença ou ausência de anormalidade valvulares (ROLDAN *et al.*, 1996).

Na nossa casuística, regurgitação valvular ocorreu em válvula mitral, aórtica e tricúspide, não sendo observada em válvula pulmonar. Regurgitação em válvula mitral foi mais frequentemente encontrada, ocorrendo em 24,4% de pacientes com LES ativo e em 7,4% com LES inativo, e quando relacionados os dois grupos de pacientes não foi observada diferença estatística significativa ($p=0,11$), concordante com as citações de ROLDAN *et al.*(1996). Regurgitação em válvula aórtica foi observada em 6,7% dos pacientes com LES ativo e em 3,7% com LES inativo , e quando relacionados os dois grupos, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=1,0$) (Tabela 19). Quanto à

regurgitação de válvula tricúspide, foi menos freqüentemente observada, ocorrendo apenas no grupo com LES ativo, em 4,4% dos pacientes. Regurgitação em mais de uma válvula ocorreu em 4 pacientes com LES ativo, com acometimento concomitante de válvula mitral e aórtica em 3 pacientes, e válvula mitral e tricúspide em 1 paciente, todos com evolução da doença acima de 4 anos, concordantes com as observações de ENOMOTO *et al.*(1991).

No estudo de Galve *et al.*(1992), 89% dos pacientes com LES e envolvimento valvular foram positivos para anticorpos anticardiolipina, sendo descrito que lesões valvulares estenóticas e regurgitantes são encontradas em pacientes com LES, enquanto somente lesões regurgitantes são encontradas em pacientes com síndrome antifosfolípide.

Na nossa casuística a freqüência de anticorpos anticardiolipina associada às alterações valvulares regurgitantes únicas foi de 6,7% em LES ativo e 3,7% em LES inativo, e quando relacionados os dois grupos de pacientes, não foi observada diferença estatística significativa ($p=1,0$) (Tabela 26).

Envolvimento miocárdico primário no LES é raro. Miocardite foi diagnosticada clinicamente em 8% de 520 pacientes de DUBOIS & TUFFANELLI (1964), em 8% de 150 pacientes de ESTES & CHRISTIAN (1971) e em 10% de 128 pacientes de ROPES (1976). Em um estudo retrospectivo por doença miocárdica, BORENSTEIN *et al.*(1978)encontraram 5 casos de miocardite em 140 pacientes com LES. Em um estudo prospectivo de 100 pacientes lúpicos com manifestações cardiovasculares, miocardite foi diagnosticada em 14% (BADUI *et al.*,1985).

LEUNG *et al.*(1990c), em um estudo prospectivo sobre anormalidades cardíacas em LES, através de ecocardiografia com Doppler, realizado em 75 pacientes encontraram hipertrofia do ventrículo esquerdo em 12% dos pacientes que foi associada à hipertensão arterial sistêmica. A alta prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (12%) relacionava-se com a ocorrência comum de hipertensão arterial em pacientes com LES que provavelmente é secundária aos efeitos dos corticosteróide e do dano renal associado (DOHERTY & SIEGEL, 1985; MANDELL, 1987).

Na nossa casuística, anormalidades anatômicas do miocárdio, como hipertrofia do ventrículo esquerdo, ocorreram em 20% de pacientes com LES ativo e em 14,8% de pacientes com LES inativo, concordantes com estudos da literatura, que citam uma

incidência variando de 2 a 38% (BADUI *et al.*, 1985; ONG *et al.*, 1992; BERENSZTEIN *et al.*, 1983; LEUNG *et al.*, 1990b). Quando relacionados os dois grupos de pacientes não houve diferença estatística significativa ($p=0,75$) (Tabela 21). Hipertensão arterial sistêmica associada foi observada em 12,5% dos pacientes, semelhante às observações de LEUNG *et al.* (1990b), que verificaram a associação entre hipertensão arterial e hipertrofia de ventrículos esquerdo em paciente com LES.

Anormalidades miocárdicas funcionais, como função sistólica e função diastólica, apresentam frequência variando de 0% a 52% (BADUI *et al.*, 1985; LEUNG *et al.*, 1990b; CHIA *et al.*, 1981)

Estudos ecocardiográficos podem ser úteis em revelar disfunção miocárdica assintomáticas, mas a sensibilidade é baixa (CHIA *et al.*, 1987; KLINKHOFF *et al.*, 1985). Del RIO *et al.* (1987) estudaram intervalo de tempo sistólico em 25 pacientes com LES que não tinham história de insuficiência cardíaca congestiva, e observaram que esses pacientes tinham um tempo de ejeção ventricular esquerdo mais curto e um período de pré-ejeção mais longo do que os sujeitos controles, sugerindo função sistólica ventricular esquerda deteriorada. Essas anormalidades foram encontradas independentes de idade, duração do LES, pressão sanguínea, anemia, doença renal, tratamento com corticosteróide e atividade imunológica.

Anormalidades das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo têm sido relatadas em pacientes com LES com o uso de técnicas invasivas e não invasivas. Essas anormalidades não estão presentes precocemente no curso da doença (BAHL *et al.*, 1991) mas são detectadas comumente em pacientes com doenças crônicas. CROZIER *et al.* (1990) encontraram diferenças significantes no volume ventricular esquerdo, espessura de parede e na fração de ejeção, quando a ecocardiografia foi usada em pacientes com LES e comparada com normais, sem relação entre disfunção miocárdica e duração do LES, duração da terapêutica com corticosteróide, ou níveis da pressão sanguínea sistólica e diastólica na época do estudo, concluindo que o envolvimento miocárdico no lúpus era responsável pelas alterações por eles observados. Outros estudos têm demonstrado uma relação entre anormalidade na função miocárdica e fatores secundários como hipertensão

arterial sistêmica, aterosclerose precoce, duração do LES e duração da terapêutica com corticosteróide (HSU *et al.* 1981 CUJEC *et al.*,1991; WILSON *et al.*, 1992).

KALKE *et al.*(1998), em um estudo ecocardiográfico com Doppler, realizado em 54 pacientes com LES encontraram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo em 3 (5,5%) pacientes. Disfunção sistólica isolada tem variado entre 6 a 10% em outros estudos.

Na nossa casuística, disfunção sistólica do miocárdio ocorreu somente no grupo com LES ativo, em 4 (8,8%) pacientes e todos tinham fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 60%.

Em estudo ecocardiográfico com Doppler, para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, realizada em 58 pacientes (LEUNG *et al.*,1990b), mensuração da velocidade do fluxo transmitral mostrou a presença de um padrão anormal de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo ao contrário da ausência de função sistólica anormal, hipertensão sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda e outras doenças miocárdicas clinicamente evidentes. Função diastólica ventricular esquerda é afetada por fatores incluindo idade, hipertrofia e fibrose miocárdica, perfusão coronária, e ativo relaxamento pericárdico (GROSSMAN & BARRY, 1980). O padrão de enchimento nesses pacientes é comparável com aquele visto em coração envelhecido ou em miocardiopatia hipertrófica, que provavelmente reflete um relaxamento miocárdico deteriorado (BONOW *et al.*, 1983; MILLER *et al.*, 1986).

Além disso, o estudo de LEUNG *et al.* (1990b), demonstrou que essas anormalidades são mais pronunciadas em pacientes com a doença ativa. Possíveis mecanismos subjacentes para a disfunção diastólica em LES incluem inflamação miocárdica devido à vasculite coronária ou espessamento intimal.

Em conclusão, o estudo de LEUNG *et al.* (1990b) identifica um padrão anormal de enchimento diastólico ventricular esquerdo em pacientes com LES. Essas anormalidades podem representar envolvimento miocárdico em LES e podem estar relacionados com a atividade da doença.

No nosso estudo, disfunção diastólica do miocárdio ocorreu em 8 (17,7%) pacientes com LES ativo e em 1(3,8%) paciente com LES inativo, e quando relacionadas os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatística significativa ($p=0,13$) (Tabela 22).

Alterações associadas (anatômicas e funcionais) foram encontradas em 3 pacientes: 1 paciente com hipertrofia de ventrículo esquerdo e disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, e 2 com hipertrofia de ventrículo esquerdo e disfunção diastólica de ventrículo esquerdo.

Lamentavelmente, a maioria das publicações não tem demonstrado se a etiologia da insuficiência cardíaca é primariamente relacionada com LES, uma vez que a relação entre atividade da doença, anemia, febre, doença pulmonar, terapêutica com corticosteróide, doença renal, doença aterosclerótica e hipertensão arterial, freqüentemente resultando da combinação dos quatro últimos processos, são quase impossíveis de separar.

O diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca congestiva em LES é difícil porque manifestações de atividade da doença subjacente podem mimetizar sintomas de insuficiência cardíaca.

No presente estudo, insuficiência cardíaca congestiva foi encontrada apenas em LES ativo em 4 (8,9%) pacientes, todos em uso de corticosteróide, sendo que 3 pacientes tinham hipertensão arterial associada. A literatura que relata a insuficiência cardíaca congestiva em até 44% dos pacientes com LES (BADUI *et al.*, 1985 DOHERTY & SIEGEL, 1985; HEJTMANCIK *et al.* 1964; BULKLEY & ROBERTS, 1975).

CASTIER *et al.*, (1994), em um estudo sobre o envolvimento cardíaco no LES, através de avaliação ecocardiográfica, encontraram redução no relaxamento ventricular esquerdo em 15% de pacientes com LES ativo e em 14,5% de pacientes com LES inativo.

KALKE *et al.*, (1998), em estudo ecocardiográfico com Doppler, realizado em 54 pacientes com LES, não observaram diferença significativas nos valores do tempo de relaxamento diastólico entre pacientes com LES ativo e LES inativo ou com o grupo de controles normais.

Na nossa casuística, ocorreu redução do relaxamento diastólico do miocárdico em 18% com LES ativo e em 7,4% com LES inativo. Quando relacionados os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatística significativa ($p=0,30$) (Tabela 23), semelhante as observações de LEUNG, CASTIER e KALKE.

O diagnóstico de miocardiopatia primária relacionada à síndrome anticorpo antifosfolípide é dificultado na presença de outras condições mais frequentes, que podem afetar a função miocárdica secundariamente, como insuficiência renal, hipertensão arterial, endocardite infecciosa e doença isquêmica. Recentemente entretanto, a associação entre anticorpos antifosfolípides e disfunção miocárdica tem sido documentada.

LEUNG *et al.*,(1990a), em um estudo com 75 pacientes com LES, encontraram uma significativa associação entre anticorpos antifosfolípides e disfunção ventricular esquerda, global ou isolada. Quatro de cada cinco pacientes com disfunção isolada de ventrículo esquerdo tinham anticorpos antifosfolípides presente.

FORMICHEVA *et al.*,(1998), em um estudo com 34 pacientes com síndrome anticorpo antifosfolípide concluíram que altos níveis desses anticorpos estavam relacionados com piora da função diastólica ventricular esquerda. NIHOYANNOPOULOS *et al.*,(1990) em um estudo prospectivo realizado com 93 pacientes, através de ecocardiografia com Doppler, para avaliação de anormalidade cardíaca no LES e associação com anticorpos anticardiolipina aumentados, encontraram 5 (5,4%) pacientes com disfunção ventricular esquerda, sendo todos jovens com menos de 39 anos de idade.

Na nossa casuística a frequência de anticorpos anticardiolipina associada às alterações miocárdicas ocorreu em 7(15,5%) pacientes com LES ativo e em 2 (7,4%) pacientes com LES inativo e quando relacionados os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatística significativa ($p=0,46$) (Tabela 25). Todos os 7 pacientes com LES ativo que apresentaram anticorpos anticardiolipina tinham disfunção diastólica do ventrículo esquerdo enquanto que dos 2 pacientes com LES inativos que apresentaram anticorpos anticardiolipina 1 tinha disfunção diastólica e o outro tinha disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Del RIO *et al.* (1978) compararam intervalos de tempo sistólico para avaliação da função miocárdica em 25 pacientes com LES, e encontraram fração de ejeção do ventrículo esquerdo bem mais curta, segrindo função sistólica do ventrículo esquerdo deteriorada.

No estudo de KALKE et al. (1998) sobre alterações ecocardiográficas no LES, foi detectado disfunção sistólica, com hipocinesia global em 3 pacientes. Um dos pacientes evoluiu com fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 15-20% após infarto de parede anterior do miocárdio.

Na nossa casuística, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi bastante reduzida (menor que 30%) em apenas 1 (2,2%) paciente com LES ativo, à semelhança dos relatos de KALKE et. al (1998). Fração de ejeção entre 30-60% foi observada em 6 (13,3%) pacientes com LES ativo e em 2 (7,4%) pacientes com LES inativo. Contrário à maioria dos relatos da literatura, 38 (84,5%) dos nossos pacientes com LES ativo e 25 (92,6%) pacientes com LES inativo tinham fração de ejeção acima de 60%, justificados por serem essas anormalidades independentes de idade, duração do LES, pressão arterial sanguínea, anemia, doença renal, uso de corticosteróide e atividade imunológica (DEL RIO et al., 1978).

BUDMAN & STEINBEG (1976), em uma análise retrospectiva de 232 paciente com LES, revelaram que hipertensão arterial ocorre no início de LES em muitos pacientes, e que não está necessariamente associada com doença renal clinicamente severa.

No nosso estudo, hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 12 (26,6%) pacientes com LES ativo e em 4 (14,8%) pacientes com LES inativo. Quando relacionados os dois grupos de pacientes, não houve diferença estatística significativa ($p=0,24$) (Tabela 29). Todos os pacientes hipertensos, nos dois grupos com LES, estavam em uso de corticosteróide sistêmico há vários meses, em uma dose média diária em torno de 20 mg. Três (6,7%) pacientes tinham insuficiência cardíaca congestiva e estavam relacionados com insuficiência renal crônica, em decorrência de nefropatia lúpica, e em uso de prednisona há aproximadamente 50 meses.

THUMALA et al. (1987) detectaram hipertensão arterial pulmonar, em pacientes com LES, em 2,5% dos casos.

Quatro (3%) pacientes de ROPES (1976), com LES, tinham hipertensão pulmonar e cor pulmonale, presumidos que eram secundários à vasculite pulmonar melhor do que a fibrose pulmonar como relatado por outros autores (BRIGDEN et al., 1960; HEJTMANCIK et al., 1964).

PEREZ & KRAMER (1981) coletaram 4 casos de severa hipertensão pulmonar em um grupo de 43 pacientes com LES, por um período de mais de dois anos de acompanhamento.

Um estudo da prevalência e severidade de hipertensão pulmonar em um grupo de 36 pacientes com LES e controles saudáveis foi realizado por SIMONSON et al. (1989) usando dados de ecorcardiografia bidimensional com Doppler para calcular pressão sistólica de artéria pulmonar. Cinco (14%) pacientes tinham hipertensão pulmonar, definida por uma pressão na artéria pulmonar maior do que 30 mmHg.

COSTALLAT et al. (1991), em um estudo sobre hipertensão pulmonar no LES, observaram que o seu curso clínico é grave e similar ao da hipertensão pulmonar idiopática, e relaciona-se com fenômeno de Raynaud em cerca de 73% dos casos.

Na nossa casuística, hipertensão pulmonar foi uma complicação rara, tendo ocorrido somente em 2 (4,4%) dos 45 pacientes com LES em atividade. Em 1 dos pacientes foi observado fenômeno de Raynaud, e na avaliação laboratorial havia positividade para anticorpos anticardiolipina neste paciente, concordantes com as citações de ASHERSON *et al.* (1990); WINSLOW *et al.* (1995); PERES & KRAMER (1981); COSTALLAT *et al.* (1991)

BULKLEY & ROBERTS (1975) realizaram autópsias em 36 pacientes com LES tratados com doses variadas de corticosteróide. Em 42% dos pacientes que receberam corticosteróide por mais de 1 ano, apresentavam estreitamento de artérias coronárias superior a 50% por placas ateroscleróticas. Infarto agudo do miocárdio foi a causa primária da morte de 50% desses pacientes.

HAIDER e ROBERTS (1981) relataram, em estudo necroscópico de 22 pacientes (21 mulheres, entre 16 e 37 anos, sem antecedentes pessoais e familiares de eventos cardiovasculares), estreitamento arterial coronário por placas ateroscleróticas mais graves e extensas quando comparado ao grupo controle. A hipertensão arterial sistêmica e a hipercolesterolemia foram fatores de risco significantes.

Várias publicações revelaram índices crescentes de eventos cardiovasculares como causas de óbitos em pacientes com LES. Considerando-se apenas infarto agudo do miocárdio como causa primária de mortalidade as frequências são variáveis: 3% (ROSNER

et al., 1982; GINZLER & BERG, 1987) 6% (HELVE, 1985), 9% (WARD et al., 1995), 10% (ABU-SHAKRA et al., 1995; JACOBSEN et al., 1999), 16% (RUBIN et al., 1985), 33% (JONSSON et al., 1989, 1989) e 36% (UROWITZ et al., 1976).

MANZI et al. (1997) estratificaram os eventos cardiovasculares definidos por infarto agudo do miocárdio e angina em 498 mulheres com LES, considerando faixa etária e tipo de evento e compararam com as de 2.208 mulheres do Framingham Heart Study, sem LES, no período de 14 anos de seguimento. Em contraste com a população geral, 6,7% das pacientes com doença da artéria coronária tinham idade inferior a 55 anos. As pacientes com idades de 35 a 44 anos, com LES, apresentaram risco 53 vezes maior de eventos cardiovasculares do que o grupo de controle na mesma faixa etária. Comparando mulheres com LES com e sem eventos cardiovasculares, o diagnóstico de LES em idade mais avançada, maior tempo de diagnóstico da doença, corticoterapia prolongada, hipercolesterolemia ou menopausa, mostraram associação estatisticamente significativa com evento cardiovascular.

As complicações de arterosclerose, especialmente os eventos cardíacos, ocorrem mais freqüentemente em pacientes lúpicos com doença há mais de cinco anos (PETRI et al., 1992b; ABU-SHAKRA et al., 1995; JONSSON et al., 1989).

Existem discrepâncias nos diversos trabalhos da literatura quanto ao efeito da corticoterapia no perfil de lipoproteínas dos pacientes com LES, que podem ser justificadas pelas variações do tempo de uso e na dose empregada (ILOWITE, 1996).

ILOWITE *et al.* (1988) observaram em 10 pacientes com LES em atividade, após 2 meses de uso de prednisona 1 -2 mg/Kg/dia, um aumento dos níveis séricos de colesterol total e de todas as frações.

MacGREGOR et al. (1992) analisaram alterações lipídicas em pacientes lúpicos com diferentes doses de corticosteróides. O uso de menos de 10mg/dia de prednisona não proporcionou diferença no perfil lipídico. Entretanto, o uso de mais de 10mg/dia de prednisona produziu maiores níveis de triglicerídeos nos pacientes com LES.

Por outro lado, doses baixas de corticosteróides, por um período prolongado, podem causar alterações no perfil lipídico. A influência da prednisona em 32 pacientes lúpicos, na dose média de 17,4 mg/dia por um período de 8 anos, foi estudada por

ETTINGER et al. (1987), e constataram um aumento significativo dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e LDL colesterol, quando comparados aos níveis de pacientes sem terapêutica e dos controles normais.

PETRI et al. (1994) detectaram que os efeitos deletérios da corticoterapia no perfil lipídico eram totalmente dependentes da dose usada. Para cada 10 mg de aumento da dose diária de prednisona, ocorria um aumento correspondente de $8,9 \pm 3,4$ mg/dl na dosagem sérica de colesterol total.

HOSENPUD et al. (1984) realizaram estudo prospectivo da prevalência de doença coronariana em 26 pacientes lúpicas jovens, com idade entre 16 e 50 anos, assintomáticas. O exame de cintilografia cardíaca revelou alterações segmentares de perfusão miocárdica em 10 pacientes, sugerindo a prevalência de 38,5 de coronariopatia no LES. Os autores concluíram que não houve associação significativa entre positividade da cintilografia miocárdica e história clínica incluindo fatores de risco para aterosclerose coronariana, duração da doença, envolvimento multissistêmico, terapêutica com corticosteróides (dosagem e duração), parâmetros sorológicos ou idade.

No nosso estudo, doença coronariana isquêmica foi encontrada apenas no grupo de pacientes em LES ativo em 3 (6,7%), associada com a presença de anticorpos anticardiolipina. Duas pacientes (4,4%) tinham menos de 50 anos de idade, semelhante aos estudos de BULKLEY & ROBERTS (1975), que encontraram média de idade entre 24 – 45 anos. Somente 1 paciente (2,2%) tinha idade acima de 50 anos.

Na nossa casuística, angina foi queixa encontrada nos 3 pacientes (6,7%) com doença coronariana isquêmica, semelhante às observações de BADUI et al. (1985), GLADMAN & UROWITZ (1987), JONSSON et al. (1989) e MANZI et al. (1997) que observaram variações entre 4 – 12%

Infarto agudo do miocárdio, neste estudo, ocorreu nos 3 pacientes (6,7%) do grupo de LES ativo que evoluíram com doença coronariana isquêmica associada com anticorpos anticardiolipina. Esses achados foram concordantes com as observações de BADUI et al. (1985), GLADMAN & UROWITZ (1987), PETRI et al., (1992b), STURFELT et al. (1992), ABU – SHAKRA et al. (1995) e MANZI et al. (1997), que encontraram taxas variando entre 5 – 16%.

Relacionando-se o tempo de evolução da doença com as complicações cardíacas secundárias à doença coronariana, no nosso estudo observamos que 2 dos 3 pacientes (4,4%) com LES ativo que tiveram angina, evoluindo para infarto agudo do miocárdio, tinham duração da doença de mais de 48 meses, semelhantes as observações de PETRI et al. (1992b); ABU – SHAKRA et al. (1995) e JONSSON et al. (1989), que relataram uma evolução freqüentemente acima de 5 anos. Somente 1 paciente (2,2%) com LES ativo tinha tempo de evolução abaixo de 48 meses, concordante com os estudos de HOSENPUD et al. (1984), que não encontraram associação significativa entre as complicações da doença coronariana com a duração do LES (Tabela 27).

Quando nós correlacionamos o uso de corticosteróide com as complicações da doença arterial coronariana, encontramos 3 pacientes (6,7%) com LES ativo que apresentaram grave coronariopatia evoluindo com infarto agudo do miocárdio, sendo 2 pacientes (4,4%) em uso de dose média diária de prednisona abaixo de 40 mg, por período acima de 48 meses e 1 paciente (2,2%) em uso de menos 40 mg ao dia de prednisona, por período inferior a 48 meses (Tabela 28). Esses dados são concordantes com os estudos de PETRI et al. (1992a), MANZI et al. (1997), QUISMORIO Jr. (1997), FARHEY & HESS (1977), MAXWELL et al. (1994), PETRI et al. (1994), LAHITA et al. (1993), HODIS et al. (1993) e ETTINGER et al. (1987), que observaram que a duração da terapêutica com corticosteróide e as conseqüências do seu uso estão significativamente associados com doença coronariana isquêmica em LES.

1. Não houve diferenças estatísticas significantes quanto ao sexo, idade, atividade e duração da doença, severidade, duração e tipo de terapêutica utilizada, entre os pacientes com LES ativo, e LES inativo. Exceção ocorreu quanto ao espessamento de válvula mitral, sendo mais significantes no grupo com LES ativo.
2. Pericardite foi a anormalidade mais freqüente, somente com a doença ativa, não associada com anticorpos antifosfolípides.
3. Houve associação de anticorpos antifosfolípides com alterações em válvulas cardíacas, função sistólica e diastólica do miocárdio, além de hipertensão em artéria pulmonar, acidente vascular cerebral e tromboembolismo.
4. A duração da terapêutica com corticosteróide apresenta um maior risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares em pacientes com LES, sobretudo doenças coronarianas isquêmica e infarto do miocárdio.
5. No LES, ocorre uma alta prevalência de anormalidades cardiovasculares. A inclusão da ecocardiografia uni e bidimensional com Doppler um método diagnóstico não invasivo, é bastante valiosa, uma vez que lesões clinicamente significantes são incomuns, entretanto, surgem usualmente nesses pacientes.

ABU – SHAKRA, M.; UROWITZ, M.B.; D.D.; GLADMAN, D. D.; GOUGH, J. – Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. Causes of death. **J. Rheumatol.**, **22**: 1259-1264, 1995.

ALVES, L.J.; HYDALGO, L.; ROLIM, L.F.; CAMPAGNONE, G. Z.; AIDAR, M.T.; NOVAES, S.; KALIL, G. – Avaliação clínica e laboratorial da cardiopatia no lúpus eritematoso sistêmico. **Org. Bras. Cardiol.**, **68**:79-83, 1997.

AMES, P.R.J. – Medical perspective antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying “membrane stress syndrome” hypothesis. **Lupus.**, **3**:371 – 377, 1994.

ANDERSON, D.; BELL, D.; LODGE. R.; GRANT, E.. – Recurrent cerebral ischemia and mitral valve vegetation in a patient with antiphospholipid antibodies. **J. Rheumatol.**, **14**: 839 – 841, 1987.

ANSARI, A.; LARSON, P.H.; BATES, H.D. – Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, **27**: 421-434, 1985.

APPELBE, A. F.; OLSON, D.; MIXON, R.; CRAVER, J. M.; MARTIN, R.P. – Libman Sacks endocarditis mimicking intracardiac tumor. Case report. **Am.J.Cardiol.**; **68**: 817 – 818, 1991.

ARANOW, C. & GINZLER, E. M. – Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, **9**: 166 – 169, 2000.

ASHERSON, R.A.; HACKETT, D.; GHARAVI, A.E.; HARRIS,E.N.; KENNEDY, H.G.; HUGHES, G.R.V – Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: report of three cases. **J. Rheumatol.**, **13**: 416-420, 1986a.

ASHERSON, R.A. & OAKLEY. C.M. – Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **13**:1, 1986 b.

ASHERSON, R. A.; HIGENBOTTAM, T.W.; XUAM, A.T.D.; KHAMASHTA, M.A., HUGHES, G.R.V. – Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty – four patients. **J. Rheumatol.**, **17**:1292 – 1298, 1990.

- ASHERSON, R.A; KHAMASHTA, M.A; BAGULEY, E.; OAKLEY,C.M.; ROWELL, N.R.; HUGHES, G.R.V. - Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and related disorders. **Q.J.M.**; **73**: 1103 – 1115, 1989
- BADUI, E.; GARCIA – RUBI, D.; ROBLES, E.; JIMENEZ,J.; JUAN, L.; DELEZE, M.; DIAZ, A.; MINTZ, G. – Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus: prospective study of 100 patients. **Angiology.**, **36**: 431-441, 1985
- BAHL, V.K.; VASAN, R.S.; ARADHYE, S.; MALAVIYA, A.N. – Prevalence of cardiac abnormalities early in the course of systemic lupus erythematosus. **Am.J.Cardiol.**; **68**: 1540 – 1541, 1991
- BAKER, S.B.; ROVIRA, J. R.; CHAMPION, E. W. – Late onset systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **66**: 727-732, 1979.
- BENOTTI, J.R.; SATALINE,C.R.; SLOSS, L.J.; CONN, L.H. – Aortic and mitral insufficiency complicating fulminant systemic lupus erythematosus. **Chest.Jul.**, **86**:141-143, 1984
- BERBIS, N.; ALLEN, J.; DUBOIS, E. – Le risque de la pericardicentese dans le lupus erythemateux dissemine: A propos d'un cas et revue de la literature Revue due (in French). **Rheumatisme.**, **44**:359, 1977
- BERENSZTEIN, C.S.; BALLESTER, A.; TORINO, A.; SUAREZ, L.D.; PEROSIO, A.M.A.- Hallazgos ecocardiograficos em el lupus erythematosus diseminado agudo. **Medicina (Buenos aires).**, **43**:612,1983.
- BERNHARD, G. C.; LANGE, R. L.; HENSLEY, G.T. – Aortic disease with valvular insufficiency as the principal manifestation of systemic lupus erythematosus. **Ann. Intern. Med.**, **71**: 81, 1969.
- BIGNOLD, L.P.; BAILEY, I. K.; KRONENBERG, H. – Myocardial infarction, papillary muscle dysfunction and mitral valvular incompetence in systemic lupus erythematosus. **Aust. NZ.J.Med.**, **10**: 236-239, 1980
- BOMBARDIER, C.; GLADMAN,D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H.; COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE – Derivation of the SLEIDAI: a disease activity index for lupus patients. **Arthritis. Rheum.**, **35**:630-640, 1992

- BONOW, R.O.; FREDERICK, T.M.; BACHARACH, S.L.; GREEN, M.V.; GOOSE, P.W.; MARON, B.J.; ROSING, D.R. – Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. **Am. J. Cardiol.**, **51**: 1386-1391, 1983
- BORENSTEIN, D.G.; FYE, W.B.; ARNETT, F.C.; STEVENS, M.B. – The myocarditis of systemic lupus erythematosus. **Ann. Intern. Med.**, **89**: 619-624, 1978
- BOUMPAS, D.T.; AUSTIN, H.A.; FESSLER, B.J.; BALLOW, J.E.; KLIPPEL, J.H.; LOCKSIN, M.D. – Systemic lupus erythematosus: emerging concepts – Part 1: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. **Ann. Intern. Med.**, **122**: 940 – 950, 1995
- BRESNIHAN, B. – Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **48**: 443-445, 1989
- BRIGDEN, W.; BYWATERS, E.G.; LESSOF, M.H; ROSSI, I.P. – The heart in systemic lupus erythematosus. **Br. Heart.J.**, **22**: 1-16, 1960
- BROWN, J.H.; DOHERTY, C.C.; ALLEN, D.C.; MORTON, P. – Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. **Br. Heart. J. (clin.Res.)**, **298**: 525, 1988
- BROWNING, C.A; BISHOP, R.L.; HEILPERN, R.J.; SINGH, J.B.; SPODICK, D.H. – Accelerated constrictive pericarditis im procainamid – induced systemic lupus erythematosus. **Am.J.Cardiol.**, **53**: 376-377,1984
- BRUCATO, A.; BAUDO, F.; BARBERIS, M. – Pulmonary hypertesion secondary to thombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome – Case report. **J. Rheumatol.**, **21**: 942-944, 1994
- BUDMAN, D.R. & STEINBERG, A.D. – Hypertension and renal disease in systemic lupus erythematosus. **Ann, Intern. Med.**, **136**: 1003 – 1007, 1976
- BULKLEY, B.H. & ROBERTS, W.C. – The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. **Am.J.Med.**, **58**: 243-264, 1975

- CARETTE, S. – Cardiopulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North. Am.**, **14**: 135-147, 1998.
- CARROLL, N. & BARRETT, J. A. Systemic lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. **Br. Heart.J.**, **51**: 452 – 453, 1984.
- CASTIER, M.B., MENEZES, M.E.F.C.C., ALBUQUERQUE, E.M.; FILHO, F.M.A. – O envolvimento cardíaco no lúpus eritematoso sistêmico. Uma avaliação ecocardiográfica. **Arq. Bras. Cardiol.**, **62**: 407-412, 1994.
- CERVERA, R.; ASHERSON, R.A.; LIE, J.T. – Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. **Semin Arthritis. Rheum.**, **24**: 262-272, 1995.
- CERVERA, R.; FONT, J.; PARÉ, C.; AZQUETAM. M; PEREZ – VILLA, F.; LOPEZ – SOTO, A; INGELMO, M. – Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. **Ann. Rheum. Dis.**, **51**: 156-159, 1992
- CHAHADE, W. H.; SATO, E. I.; MOURA Jr, E.; COSTALLAT, L.T.L.; ANDRADE, L.E.C. – Ocasional series: lupus around the world – systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinic and laboratory overview. **Lupus.**, **4**: 100-103, 1995
- CHAMEIDES, L.; TRUEX, R.C.; VETTER, V. – Association of maternal systemic lupus erythematosus with congenital complete heart block. **N. Engl. J. Med.**, **297**: 1204 – 1207, 1977
- CHARTASH, E.K.; LANS, D.M.; PAGET, S.A.; QAMAR, T.; LOCKSHIN, M.D. – Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. **Am . J. Med.**, **86**: 407 – 412, 1989
- CHIA, B.L.; MAH, E.P.K.; FENG, P.H – Cardiovascular abnormalities in systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Ultrasound.**, **9**: 237-243, 1991
- COIMBRA. A. M. V. – **Valor propedêutico dos aspectos clínicos – laboratoriais e dos índices radiológicos no estudo da osteoporose.** Campinas, 1991 (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas – São Paulo)

COSTALLAT, L.T.L. – **Contribuição ao estudo do lúpus eritematoso sistêmico: análise de 272 casos: 1973-1992.** Campinas, 1992 (Tese-livre Docência – Universidade Estadual de Campinas, São Paulo).

COSTALLAT, L.T.L.; BARROS, P.D.S.; FERNANDES, S.R.M.; SAMARA, A.M. – Hipertensão pulmonar no lúpus eritematoso sistêmico. **Rer. Bras. Reum.**, **31(1)**: 13-17, 1991.

COSTALLAT, L.T.L. & COIMBRA, A.M.V. – Lúpus eritematoso sistêmico: análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário: 1973 – 1982. **Rev. Bas. Reumatol.**, **35**: 23-29, 1995

COSTALLAT, L.T.L.; GARLLIP, C.R.; MARQUES NETO, J.F.; SAMARA, A. M. – Estudos do fenótipo de acetilação da isoniazida no lúpus eritematoso. **Rev. Bras. Reumatol.**, **24 (2)**: 45, 1984.

COSTALLAT, L.T.L.; LIA, C.P.L.C.; LIANETO, N.;YAMADA,R.M.;SAMARA., A. M – Causas de óbitos no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, **37**: 205 – 209, 1997.

CROZIER, I. A.; LI, E.; MILNE, M. J.; NICHOLLS, M.G. – Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. **Am. J. Cardiol.**, **65**: 1145 – 1148, 1990

CUJEC, B.; SIBELY, J.; HAGA , M. – Cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. **Can.J.Cardiol.**, **7**: 343 – 349, 1991.

CUNNINGHAM, M.J.; ROTHENBERG, P.L.; SCHATTEN, S SCHUR, P.H.; SCHOEN, F.J. – Infected acute myocardial infarct with rupture in systemic lupus erithematosus. **Am. J. Cardiol.**, **59**: 488 – 489, 1987.

DeCLERK, L. S.; MICHELSEN, P.P.; RAMAEL, M.R – Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. **J.Rheumatol.**, **18**: 1919 – 1921, 1991.

Del RIO, A.; VAZQUEZ, J.J.; SORBRINO, J.A.; GIL, A.; BARBADO, J.; MATE, i.; ORTIZ – VAZQUEZ, J. Myocardial involvement in systemic lupus erythematosus: a noninvasive study of left ventricular function. **Chest.**, **74**: 414 – 417, 1978.

- DESRUENESS, M.; CORCOS, T.; CABROL, A.; GANDJBAKHCH, I.; PAVIE, A.; LEGER, P.; EUGENEM.; BORS, V.; CABROL, C. – Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **12**: 63 – 70, 1988.
- DILLON, J.C. – Echocardiographic manifestations of valvular vegetation. **Am. Heart.J.**, **5**: 698-704, 1975.
- DOHERTY, N.E.; FELDMAN, G.; MAURER, G.; SIEGEL, R.J. – Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus. **Am.J.Cardiol.**, **61**: 1144, 1988.
- DOHERTY, N.E. & SIEGEL, R.J. – Cardiovascular manifestations of systemic lupus erithematosus. **Am. Heart.J.**, **110**: 1257 – 1265, 1985.
- DUBOIS, E.L.& TUFFANELLI, D.E. – Clinical manifestations of systemic lupus erithematosus. **Am Med. Assoc.**, **190**: 104, 1964.
- DUBOIS, E.L.& WALLACE, D.J. – Etiology and pathophysiology: introduction and historical review. In: WALLACE, D.J. & DUBOIS, E.L. **Dubois Lupus Erithematosus.**, Philadelphia. Lea & Febiger: 33-37, 1987.
- DUBOIS, E.L. & WALLACE, D. J. – Cardiac abnormalities in systemic lupus erithematosus, ch 35. In: WALLACE, D.J.&HAHN, B.H. **Dubois Lupus Erithematosus**, 4th edition. Philadelphia. Lea & Febiger: 340: 1993.
- DUBOIS, E.L.; WIERZCHOWIECKI, M.; COX, M.B.; WEINER, J.M. – Duration and death in systemic lupus erithematosus. An analysis of 249 cases. **JAMA**, **227**: 1399-1402, 1974.
- DUCCESCHI, V.; SARUBBI, B.; IACONO, A. – Primary antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. **Eur. Heart. J.**, **16**: 441-445, 1995.
- DUSTAN, H. P.; TAYLOR, R.D.; CORCORAN, A.C.; PAGE, I.H. – Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine therapy. **JAMA.**, **154**: 23-29, 1954.
- ENOMOTO. K.; KAJI, Y.; MAYUMI. T.; TSUDA, Y.; KANAYA, S.; NAGASAWA, K.; FUJINO, T.; NIHO, Y. – Frequency of valvular regurgitation by color Doppler echocardiography in systemic lupus erythematosus. **Am. J. Cardiol.**, **15**: 209-211, 1991.

ERCOLE, L.P.; SOUSA, M.B.G. ; RACHID FILHO, A.; RACHID, A. - Análise clínica e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico de 1979 a 1984 no Hospital de Clínicas – UFPR. **Rev. Bras. Reumatol.**, **25**: 85-89,1985.

ESTES, D. & CHRISTIAN, C.L. – The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. **Medicine.**, **50**: 85-95, 1971.

ETTINGER, W.H.; GOLDBERG, A.P.; APPLEBAUM - BOWDEN, D.;HAZZARD, W. R. – Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. **Am. J. Med.**, **83**: 503 – 508, 1987.

FALCINI, F.; ERMINI, M.; TACCETTI,G. – The role of antiphospholipid antibodies in coronary artery disease in juvenile systemic lupus erythematosus. **J. Rheum.**, **22**: 1438 – 1439, 1995.

FARHEY, Y. & HESS, E.V. – Grand rounds from international lupus centers accelerated atherosclerosis and coronary disease in systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, **6**: 572 - 577, 1997.

FERNANDES, S.R.M.; COSTALLAT, L.T.L.; FINETTI, R.M.I.; SAMARA, A.M – Lupus e hipertensão pulmonar. Relato de caso. **Rev. Bras. Reumatol.**, **28(3)**: 87 – 92, 1988.

FESSEL, W.J. – Systemic Lupus erythematosus in the community: incidence, outcome, and first symptoms, the high prevalence in black women. **Arch. Intern. Intern.**, **134**: 1027 – 1035, 1974.

FESSEL, W.J. – Epidemiology systemic lupus erytematosus. **Rheum. Dis. clin. North. Am.**, **14 (1)**: 15 – 23, 1988.

FORMICHEVA, A. – Left ventricular diastolic function abnormality in antiphospholipid syndrome. **Lupus.**, **7, supp2, S223**, 1998.

FOX, i.S., SPENCE, A.M.; WHEELIS, R.F.; HEALEY, L.A. – Cerebral embolism in Libman-Sacks endocarditis. **Neurology.**, **30**: 487 – 491, 1980.

FRANCISCHETTI, E.A.; OIGMAN, W.; FAGUNDES, V.G.A.; SANJULIANI, A.F.. NETO, F.R.C.C.; BRANDÃO, A.P. – Alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial. O sistema caliceína – cinina, prostaglandinas e eletrólitos. **Arq. Brás. Cardiol.**, **44**: 193-206, 1985.

FRUSTACI, A., GENTILONI, N.; CALDARULO, M. – Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of sistemic lupus erythematosus. **Chest.**, **109**: 282-284, 1996.

FUJIMOTO, S.; KAGOSHIMA, T.; NAKAJIMA, T.; DOHI, K. – Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. **Cardiol.**, **85**: 267-272, 1994.

FUKUMOTO, S.; TSUMAGARI, T.; KINJO, M.; TANAKA, K. – Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erytematosus at autopsy. **Acta. Pathol. Jpn.**, **37**: 1- 9, 1987.

GALVE, E.; CANDELL – RIERA, J.; PIGRAU, C.; PERMANYER – MIRALDA, G.; GARDIA – DEL CASTILLO, H.; SOLER-SOLER, J. – Prevalence, morphologic types and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, **319**: 817 – 823, 1988.

GALVE, E.; ORDI, J.; BARQUINERO, J.; EVANGELISTA, A.; VILARDELL, M.; SOLER – SOLER, J. – Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. **Ann. Inten. Med.**, **166**: 293 – 298, 1992.

GARCIA – TORRES, R.; AMIGO, M.C.; DeLaROSA, A.; MORON, A.; REYES, P.A. - Valvular Heart disease in primary antiphospholipid syndrome: clinical and morphological findings. **Lupus.**, **5**: 56 – 61, 1996.

GAVI, M.B.R.O.; EMERICH, C.; SOUZA, E.A. M.; SILVA, M.N.; CARVALHO, K.S.; PATERLINI, A.C. – Hipertensão pulmonar no Lúpus eritematoso sistêmico: relato de casos. **Rev. Bras. Reumatol.**, **37**: 227 – 231, 1997.

GEBARA, O. C.; D'AVILA,, A. L.B.; MANSUR, A.J.; MADY, C.; BELLOTTI, G.; PILEGGI, F. – Edema agudo de pulmão como manifestação precoce de lupus eritematoso sistêmico. **Arq. Bras. Cardiol.**, **55**: 195 – 196, 1990.

GINZLER, E. & BERG, A. - Mortality in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **14 (suppl. 13):** 218-222, 1987.

GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, M.; SCHLESINGER, M.; FRIES, J.F.; WASNER, C.; MEDSGER Jr.; T.A.; ZIEGER, G.; KLIPPEL, J.H.; HADLER, N.M.; ALBERT, D.A.; HESS, E.V.; SPENCER – GREEN, G.; GRAYZEL, A.; WORTH, D.; HAHN, B.H.; BARNNETT, E.V. – A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I Entry variables as predictors of prognosis. **Arthristis. Rheum.**, **25:** 601 – 611, 1982.

GINZLER, E.M.; FELSON, D.T.; ANTHONY, J.M.; ANDERSON, J.J - Hypertension increases the risk of renal deterioration systemic lupus erytematosus. **J. Rheumatol.**, **20:** 1694 – 1700, 1993.

GIUNTA, A.; PICILLO, U.; MAIONE, S.; MIGLIARESI, S.; VALENTINI, G.; ARNESE, M.; LOSARDO,L.; MARONE, G.; TIRRI, G.; CONDORELLI, M. – Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiographic, echodoppler observations and immunological investigation. **Acta Cardiol.**, **48:** 183- 197, 1993.

GLADMAN, D.D. & UROWITZ, M.B. – Morbidity in systemic in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**; **14 (suppl. 13):** 223 – 226. 1987.

GLEASON, C. B.; STODDARD, M. F.; WAGNER, S.G.; LONGAKER, R.A. PIERANGELI, S.; MPHIL, E.N.H. – A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin – negative systemic lupus erythematosus. **Am. Heart.J.**; **125:** 1123 – 1129, 1993.

GODEAU, P.; GUILLEVIN.; FECHNER, J.; BLETRY, O.; HERREMAN, G. – Conduction abnormalities in the hearts of lupus patients: frequency in 112 patients. **Ann. Med. Interne.**, **132 (4):** 234 – 242, 1981.

GOLDENBERG, D.L.; LEFF, G.; GRAYZEL, A. I – Pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. With absent hemolytic complement acitivity in pericardial fluid. **NY State. J. Med.** **75:** 910, 1975.

- GOLDFARB, M.; BARBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.H.; RUBINSTEIN, J. GUIMARÃES, S.; MESQUITA, M. L. – Lúpus eritematoso sistêmico: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado – RJ. **REV. Brás. Reumatol.**, **21**: 127 – 131, 1981.
- GORELICK, P.B.; RUSINOWITZ, M.D.; TIKU, M. – Embolic stroke complicating systemic lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, **42**: 813 – 815, 1985.
- GOULD, K.; BARNETT, J. A.; SANFORD, J.P. – Purulent pericarditis in the antibiotic era. **Arch. Intern. Med.**, **134**: 923, 1974.
- GROSS, L. – Cardiac Lesions in Libman – Sacks disease with consideration of its relationship to acute diffuse lupus erythematosus. **Am. J. Pathol.**, **16**: 375-408, 1940.
- GROSSMAN, W. & BARRY, W.H. – Diastolic pressure volume relations in the diseased heart. **Fed. Proc.**, **39**: 148-155, 1980.
- HAIDER, Y.S. & ROBERTS, W.C. – Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus – quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. **Am. J. Med.**, **70**: 775 – 781, 1981.
- HALBERG, P. – Survival and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin. Rheumatol.**, **10**: 367 – 368, 1991.
- HARRISON, M.R.; SMITT, M.D.; O'CONNOR, W.N.; DeMARIA, A.N. – Postoperative valve ring aneurysm formation, coronary arteritis and myocardial infarction in systemic lupus erythematosus. **Am. Heart. J. Cardiol.**, **112**: 414 – 417, 1986.
- HEJTMANCIK, M.R.; WRIGHT, J.C.; QUINT, R.; JENNINGS, F.L. – The cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Am. Heart. J.**, **68**: 119, 1964.
- HELVE, T. – Prevalence and mortality rates of systemic lupus erythematosus and causes of death in SLE patients in Finland. **Scand. J. Rheumatol.**, **14**: 43 – 46, 1985.
- HOCH, S. – Oral contraceptives and myocardial infarction in systemic lupus erythematosus – Letters to the editor. **Am. J. Med.**, **62**: 163, 1977.
- HOCHBERG, M.C. – Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **40**: 1725, 1997 (Letter).

- HOCHBERG, M.C. & ARNETT, F. Y. – Systemic lupus erythematosus epidemiology and genetics. **Md. State. Med. J.**, **32**: 524 – 528, 1984.
- HODIS, H.N.; QUISMORIO Jr., F.P.; WICKHAM, E.; BLANKENHORN, D. H. – The lipid, lipoprotein and apolipoprotein effects of hidroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **20**: 661 – 665, 1993.
- HOJNIK, M.; GEORGE, J.; ZIPOREN, L.; SHOENFELD, Y. – Heart valve involvement (Libman – Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. **Circulation.**, **93**: 1579 – 1587, 1993.
- HOMCY, C.J.; LIBERTHSON, R.R.; FALLON, J. T.; GROSS, S.; MILLER, L.M. – Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus in the young patient: report of six cases. **Am. J. Cardiol.**, **49**: 478-484, 1982.
- HOSENPUD, J. D.; MONTANARO, A.; HART, M.V. – Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **77**: 286 – 292, 1984.
- HSU, K.C.; CHIANG, C. W.; KUAN, Y.Z.; WANG, S.R.; LEU. M.L.; KAO, S.L. – Echocardiografic study in systemic lupus erythematosus. **J. Formosan. Med. Assoc.**, **80**: 1227 – 1234, 1981.
- HULL, D. BINNS, B.A.O.; JOYCE, D. – Congenital heart block with widespread fibrosis due to maternal systemic lupus erythematosus. **Arch. Dis Child.**, **41**: 688 – 690, 1966.
- ILOWITE, N.T. – Hyperlipidemia and the rheumatic disease. **Curr. Opin. Rheum.**, **8**: 455 – 458, 1996.
- ILOWITE, N.T.; SAMUEL, P.; GINZLER, E.; JACOBSON, M.S.- Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **31**: 859 – 863. 1988.
- INOCENCIO, J. & LOVELL, D.J. – Cardiac Function in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **21**: 2147, 2156, 1994.
- ITO, M.; KAGIYAMA, Y.; OMURA, I.; HIRAMATSU, Y.; JURATA, E.; KANAYA, S; ITO, S.; FUJINO T. KUSABA, T.; KIMI, S. – Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. **Jpn. Circ. J.**, **43**: 985-994, 1979

- JACOBSEN, S.; PETTERSEN, J.; ULLMAN, S.; JUNKER, P.; VOSS, A.; RASMUSSEN, J.M.; TARP, U.; POUSEN, L. H.; HANSEN, G.V.O., SKARUP, B; HANSEN, T. M.; PODEN PHANT, J.; HAALBERG, P. – Mortality and causes of death of 513 danish patients with systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, **28**: 75 – 80, 1999
- JACOBSON, E.J. & REZA, M. J. – Constrictive pericarditis in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **21**: 972 – 974, 1978.
- JOFFE, I.I.; JACOBS, L.E.; OWEN, A.N.; IOLI, A.; KOTLER. M.N. – Noninfective valvular masses: review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. **Am. Heart.J.**, **121**: 1174 – 1183, 1996.
- JONSSON, H., NIVED, O.; STURFELT, G. – Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a definite population. **Medicine (Baltimore).**, **68**: 141 – 150, 1989.
- JOUHIKAINEN, T.; POHJOLA – SINTONEN, S.; STEPHANSSON, E. – Lupus anticoagulant and cardiac manifestation in systemic lupus erythematosus, **Lupus**, **3**: 167 – 172, 1994.
- JUNGERS, P.; DOUGADOS, M.; PELISSIER.C.; KUTTEN, F.; LESAVRE, P.; BACH, J.F. – Influence of contraceptive and systemic lupus erythematosus.. **Arthritis. Rheum.**, **25**: 618, 623, 1982.
- KALKE, S.; BALAKRISHANAN, C.; MANGAT, G.; MITTAL, G.; KUMAR, N.; JOSHI, V.R. – Echocardiography in systemic lupus erythematosus. **Lupus.**, **7**: 540 – 544, 1988 (PAPER).
- KALUNIAN, K.C. – Definition, classification and activity indices. In WALLACE, D.J.&HAHN, B.H. **Dubois Lupus Erythematosus**, 4 th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 58 – 63.
- KAPOSI, M. – New reports on knowledge of lupus erythematosus (original im Germany). **Arch. Dermat. u Syph.**, **4**: 36 – 78, 1877.
- KELLY, T.A – Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. An unusual initial manifestation. **South. Med.J.**, **80**: 514 – 515, 1987.

KHAMASHTA, M.A.; CERVERA, R.; ASHERSON, R.A.; FONT, J. – Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. **Lancet.**, **335**: 1541 – 1544, 1990.

KINNEY, E. L.; WYNN, J.; WARD, S.; BABB, J.D.; WINE – SCHAFFER, C.; ZELIS, R. – Ruptured chordae tendineae. Its association with systemic lupus erythematosus. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **104**: 595, 1980.

KLINKHOFF, A.V.; THOMPSON, C.R.; REID, G. D.; TOMLINSON, C. W. – Mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. **JAMA.**, **253**: 3273 – 3277, 1985.

KNODELL, R.G. & MANDER, S. – Staphylococcal pericarditis in a patient with systemic lupus erythematosus. **Chest.**, **65**: 103, 1974.

KONG, T. Q., KELLUM, R.E.; HASERICK, J.R. – Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. **Circulation.**, **26**: 7 – 11, 1962.

KURATA, N. & TAN, E. M. – Identification of antibody to nuclear acid antigens by counterimmunoelectrophoresis. **Arthritis, Rheum.**, **19**: 574 – 580, 1976.

KUTOM, A. H. & GIBBS, H.R – Myocardial infarction due to intracoronary thrombi without significant coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. **Chest.**, **100**: 571 – 572, 1991.

LAHITA, R.G. RIVKIN, E.; CAVANAGH, i.; ROMANO, P. – Low Levels of total cholesterol, high-density lipoprotein and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **36**: 1566 – 1574, 1993.

LATORRE, L. C. – **Análise da sobrevida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.** São Paulo, 1997. (Tese – Doutorado – Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, USP).

LEE, P.; UROWITZ, M. B., BOOKMANN, A. A., KOEHLER, B. E.; SMYTHE, H. A.; GORDON, D. A.; OGRYZLO, M. A. – Systemic lupus erythematosus: a review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. **QJ. Med.**, **46**: 1 – 32, 1977.

LERMAN, B.B.; THOMAS, L. C.; ABRAMS, G. D.; PITT, B. – Aortic stenosis associated with systemic lupus erythematosus. **Am J. med.**, **72**: 707 – 710, 1982.

LEUNG, W.H.; WONG, K.L.; LAU, C.P.; WONG, C. K., CHENG, C.H. – Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **89**: 411 – 419, 1990 a.

LEUNG, W. H.; WONG, K. L.; LAU, C. P.; WONG, C. K.; CHENG, C. H.; TAI, Y. T. – Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. **Am. Heart. J.**, **120**: 82 – 87, 1990b.

LEUNG, W. H.; WONG, K. L.; LAU, C. P.; WONG, C. K.; CHENG, C. H. – Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M – Mode, crosssectional and Doppler echocardiographic study. **Int J. Cardiol.**, **27**: 367 – 375, 1990c

LEVINE, R.A.; STATHOGIANIS, E.; NEWELL, J.B.; HARRIGAN, P.; WEYMAN, A.E. – reconsideration of echocardiographic standars for mitral valve prolapse: Lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. **J. Am. Coll. Cardiol.** ; **11**:1010, 1988.

Li, K.; CROZIER.I.G.; MILNE, M.J.; NICHOLLS, M.G. – Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **32**: 116, 1989.

LI, E.; CROZIER, i.G.; MILNE, M.J.; NICHOLLS, M. G. COHEN, M. G. – Lack association between andiocardioplipins antibodies and heart valve disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Lancet.**, **336**: 504-505, 1990.

LIBMAN, E. & SACKS, B. – A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. **Arch. Intern. Med.**, **33**: 701-737, 1924.

LOGAR, D.; KVEDER, T.; ROZMAN, B.; DUBOVIŠEK, J. – Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **49**: 627 – 629, 1990.

MAC GREGOR, A. J.; DHILLON, V.B.; BINDER, A.; FORTE, C.A., KNIGHT, B.C.; BETTERIDGE, D.J.; ISENBERG, D.A. – Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **51**: 152 – 155, 1992.

MANDELL, B.F. – Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. **Semin. Arthritis. Rheum.**, **17**: 126- 141, 1987.

MANISCALCO, B.S.; FLENER, J.M.; McCANS, J.L.; CHIAPELLA, J.A. – Echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. **Circulation.**, **52 (suppl. 2)**: 211, 1975.

MANZI, S.; MEILAHN, E. N.; RAIKIE, J. E.; CONTE, C.G.; MEDSGER Jr; T. A.; JANSEN – MC WILLIAMS.; D'AGOSTINHO, R. B.,; KULLER, L.H. – Age – specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. **Am J. Epidemiol.**, **145**: 408 – 415, 1997.

MASI, A.T. & KASLOW, R.A. – Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. **Arthritis. Rheum.**, **21**: 480 – 484, 1978.

MAXWELL, S.R.J.; MOOTS, R.J.; KENDALL, M.J. – Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Review article. **Postgrad. Med. J.**, **70**: 863 – 870, 1994.

McCUE, C.M.; MANTAKAS, M.E.; TINGELSTAD, J.B.; RUDDY, S. – Congenital heart block in newborns of mother with connective tissue diseases. **Circulation.**, **56**: 90, 1977.

McNEIL, P. & EDMONDS, J. – Anti-Ro (SSA) antibodies and congenital complete heart block. **Aust. NZ. J. Med.**, **15**: 767 – 68, 1982.

METZ, D.; JOLLY, D.; GRACIET – RICHARD, J., NAZEYROLLAS, P.; CHABERT, J. P.; MAILLIE, B.; PENNAFORTE, J.L.; ELAERTS, J. – Prevalence of valvular involvement in systemic lupus erythematosus and association with anti-phospholipid syndrome: a matched echocardiographic study. **Cardiology.**, **85**: 129 – 136, 1994.

MICHET Jr; C.J.; Mc KENNA, C.H.; ELVEBACK, L.R.; KASLOW, R.A.; KURLAND, L.T. – Epidemiology of systemic lupus erythematosus and otherS connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. **Mayo Clin. Proc.**, **60**: 105 – 113, 1985.

MILLER, T. R.; GROSSMAN, S. J.; SCHETMAN, K. B.; BIELLO, D. R.; LUDBROOK, P. A.; ESHANI, A. A.. – ventricular diastolic filling and its associations Eith age. **Am. J. Cardiol** **58**: 531- 535, 1986.

MILLER, M.H.;UROWITZ.M.B.; GLADMAN., D.D.; TOZMAN,E.C.S. – Chronic adhesive lupus serositis as complication of systemic lupus erythematosus refractory chest pain and small blower obstruction. **Arch. Intern. Med.**, **144**: 1863 – 1864, 1984.

MILLS, J. A. – Systemic lupus erythematosus. **New Engl. J. Med.**, **330**: 1871 – 1879, 1994.

MOISÉS, V.A.; RIVERA, I.R.; PAIVA, M.G. – Avaliação hemodinâmica pela ecocardiografia. **Rev. Soc. Cardiol. Est. São Paul.**; **7**: 537 – 546, 1997.

MYEROWITZ, P. D.; MICHAELIS, L..L.; MCINTOSH, C. L. – Mitral valve replacement for mitral regurgitation due to Libman-Sacks endocarditis. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **67**: 869 – 874, 1974.

NAGAOKA, H.; FUNAKOSHI, N.; INNAMI, R.; FUJIWARA, A., WATANABE, M.- Left ventricular aneurysm, normal coronary arteries and embolization in a patient with systemic lupus erythematosus. **Chest.**, **103**: 287-288, 1993.

NAPARSTEK, Y. & PLOTZ, P.H. – The role of autoantibodies in autoimmune diseases. **Ann. R. Immunol.**, **11**: 79 – 104, 1993.

NESHER, G.; ILANY, J.; ROSENMAN, D; ABRAHAM, A.S. – Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment. **Semin. Arthritides Rheum.**, **27** (1): 27-35, 1997.

NIHOYANNOPOULOS, P.; GOMEZ, P.M.; JOSHI, J.; LOIZOU, S.; WALPORT, M. J.; OAKLEY, C. M. – Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. **Circulation**, **82**: 369-375, 1990.

- OH, W.M.C., TAYLOR, R.T.; OLSEN, E.G.J. – Aortic regurgitation in systemic lupus erythematosus requiring aortic replacement. **Br. Heart. J.**, **36**: 413, 1974.
- OMDAL, R., DICKSTEIN, K., Von BRANDIS, C. – Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **17**: 55-57, 1988.
- ONG, M. L.; VEERAPEN, K.; CHAMBERS, J. B.; LIM, M. N.; MANIVASAGAR, M.; WANG, F. – Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: prevalence and relationship to disease activity. **Int. J. Cardiol.**, **34**: 69-74, 1992.
- OSHIRO, A.; DERBES, S. J.; STOPA, A.R.; GEDALIA, A. – Anti-Ro / SSA and anti-la / SSB antibodies with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **56**: 272-274, 1997.
- PAGET, S. A.; BULKLEY, B.H.; GRAVER, L. E.; SENINGER, R. – Mitral valve disease of systemic lupus erythematosus. A cause of several congestive heart failures by valve replacement. **Am. J. Med.**, **59**: 134-139, 1975.
- PAIVA, F. D.; FERREIRA, M.V.P.; ROCHA, E. A.; GOMES-DA-ROCHA, A.; ROCHA, F.A.C. – Autopsy findings in the lupus heart. **Rev. Bras. Reumatol.**, **35**: 299 – 301, 1995.
- PEREZ, H.D. & KRAMER, N. – Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: report of four case and review of the literature. **Semin. Arthritis. Rheum.**, **11**: 177-181, 1981.
- PETRI, M.; PERZ-GUTTHANN, S.; SPENCE, D.; HOCHBERG, M.C. – Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **93**: 513-519, 1992a.
- PETRI, M. SPENCE, D., BONE, L. R.; HOCHBERG, M. C. – coronary artery disease risk foactores in the John Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. **Medicine.**, **71**: 291 – 302, 1992 b.
- PETRI, M.; LAKATTA, C.; MAGDER, L.; GOLDMAN, D. – Effect of prednisone and hydroxichloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. **Am. J. Med.**, **36**: 254-259, 1994.

PETRI, M. – Systemic lupus erythematosus and cardiovascular system: the heart. In: LAHITA, R. G. – **Systemic lupus erythematosus**, 3th. ed. San Diego, Academic Press, 1999 (section V, chapter 32), 687 – 706.

QUAGLIATO, E.M.A.B. – **Forma epilética da Cisticercose encefálica**. Campinas, 1987 (Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP), São Paulo.

QUISMORIO Jr., F.P. – Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, D. J. & HAHN, B.H – **Dubois Lupus Erythematosus**, 4th.ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 332-342, 1993.

QUISMORIO Jr., F.P. – Clinical and laboratory features of systemic lupus erythematosus – cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, D. J. & HAHN, B. H. – **Dubois Lupus Erythematosus**, 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, section VI, 653-671.

RAMONDA, R.; DORIA, A.; VILLANOVA, C.; VACCARO,; PUNZI, L.; FASOLI. G.; GAMBARI, P.F. – E’valuation de l’atteinte cardiaque au cours du lupus erythémateux dissemine: étude clinique et échocardiographique. **Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.**, **59**: 790-796, 1992.

RANTAPÄÄ – DAHLQVIST, S.; NEUMANN – ANDERSEN, G.; BACKMAN, C.; DAHLÉN, G.; STEGMAYR, B. – Echocardiographic findings, lipids and lipoproteins in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin. Rheumatol.**, **16**:140 - 148, 1997.

REED, B.R.; LEE, L.A.; HARMON, C.; WOLFE, R.; WIGGINS, J; PEEBLES, C; WESTON, W.L. – Autoantibodies to SS-A / Ro in infants with congenital heart block. **J. Pediatr.**, **103**: 889-891, 1983.

REINER, J. S. & FURIE, R. A. – Cardiac tamponade as an inicial manifestation of systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **16**: 1127-1129, 1189.

REVEILLE, J.D.; BARTOLLUCCI, A.; ALARCON, G. S. – Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as cause of death. *Arthritis. Rheum.*, 35 (8): 949-952, 1992

RICHARDS, R.M. & FULKERSON, W. J. –Constrictive pericarditis due to hydralazine – The molecular genetic of systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. **Curr. Opin. Rheumatol.**, **4**: 644, 1992.

RICHARDS, R.M.& FULKERSON, W.J. – Constrictive pericarditis due to hydralazine – induced lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **88**: 56N-59N, 1990.

RICHARDSON, P.G.; HIBBERT, D.H.; ORAM, S. – Aortic incompetence in systemic lupus erythematosus. **Br. Med. J.**, **2**: 1260, 1976.

ROCHA, M. C. B.T.; TEIXEIRA, S. S.; BUENO, C.; VENDRAMINI, M.B.G.; MARTINELLI, R. P.; SANTIAGO, M.B. – Perfil demográfico, clínico e laboratorial de 100 pacientes com lupus eritematoso sistêmico no Estado da Bahia. **Rev. Brás. Reumatol.**, **40**: 221-230, 2000.

ROLDAN, C. A.; SHILVELY, B.K.; CRAWFORD, M. H. – An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. **New. Engl. J. Med.**, **335**: 1424, 1430, 1996.

ROPES, M. W. – Systemic Lupus erythematosus. Cambridge MA. **Harvard University Press**, 1976.

ROSNER, S.; GINZLER, E. M.; DIAMOND, H. S.; WEINER, M.; SCHLESINGER, M.; FRIES, J.; WASNE, C.; MEDSGER Jr., T. A.; ZIELER, G.; KLIPEEL, J.H.; HADLER, N.M.; ALBERT, D.A; HESS, E.V.; SPENCER-GREEN, G.; GRAYZEL, A.; WORTH,; HAHN, B.H.; BARNETT, E.V. – A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus: II. causes of death. **Arthritis. Rheum.**, **25**: 612-617, 1982.

ROTHFIELD, N. F. – Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. In: McCARTY, D. J. & KOOPMAN, W. **J. Arthritis and Allied Conditions – a Textbook of Rheumatology**, 12th. Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1155-1177, 1993.

RUBIN, L.A.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D. D. – Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. **Q. J. Med.**, **55**: 87-98, 1998.

SATO, E. I. – **Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes**. São Paulo, 1994 (Tese – Livre Docência – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina).

SATO, E. I.; NATOUR, J.; MARTINELLI, V. P.L.; ASSIS, L.S.S.; FARÃO, S.R.; MEDEIROS, E.L.; ATRA, E. – Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, **31**: 57-62, 1991.

SCHUR, P.H. – Clinical features of SLE. In: KELLEY, W.N.; HARRIS, E.D.; RUDDY, S.; SLEDGE, C.B. – **Textbook of Rheumatology**, 4th. Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1017-1042, 1993.

SCOTT, J. S.; MADDISON, P.J.; TAYLOR, P.J; ESCHER, E.; SCOTT, O.; SKINNER, R.P. – Connective – tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. **New Engl. J. Med.**, **39**: 209-212, 1983.

SHULMAN, H.J. & CHRISTIAN, C. L. – Aortic insufficiency in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **12**: 138-145, 1969.

SIEGEL, M. & LEE, S.L. – The epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Semin. Arthritis. Rheum.**, **3**: 1-54, 1973.

SIMONSON, J. S.; SCHILLER, N. B.; PETRI, M.; HELLMANN, D. B. – Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **16**: 918 – 925, 1989.

SINGSEN, B.H.; AKHTER, J.E.; WEINSTEIN, M. M. – Congenital complete heart block and SSA antibodies: obstetrical implications. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **152**: 655-658, 1985.

SOUZA, A. J. N.; TARASOUTCHI, F.; CARDOSO, L.F.; POMMERANTZEFF, M.A.; GRINBERG, M. – Dissecção da aorta associada ao lúpus eritematosos sistêmico. **Arq. Bras. Cardiol.**, **59**: 127-130, 1992.

Steinberg, ^a d. & klinman, d. m. – Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North. am.**, **14**: 25 – 41, 1988.

STUDENSKI, S.; ALLEN, N. B.; CALDWELL, D.S.; RICE, J.R.; POLISSON, R. P. – Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. **Arthritis. Rheum.**, **30**: 1326-1332, 1987.

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

TAN, E. M.; SCHUR, P.H.; CARR, R.I.; KUNKEL, H.G. – Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Invest.**, **45**: 1732 – 1740, 1966.

TEICHOLZ, L. E.; KREULEN, T.; HERMAN, M.V.; GORLIN, R. – Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic – angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. **Am. J. Cardiol.**, **37**: 7 – 11, 1976.

THANDROYEN, F.T.; MATISON, R.E.; WEIR, E.K. – Severe aortic incompetence caused by systemic lupus erythematosus. **S.Afr. Med. J.**, **54**: 166, 1978.

THUMALA, A.; GUZMAN, L.; GOLDSACK, M. E.; DRAGO, G.; BAEZA, H.; VEJAR, M.; DOMENEC, R.; PALMA, S.; GONZALES, P. – Estudio no invasivo del corazón en el lupus eritematoso disseminado. **Rev. Med. Chile.**, **115**: 416 – 421, 1987.

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

VAARALA, O. – Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis, **Lupus.**, **5**: 442 – 447, 1996.

VAARALA, O.; MANTTARI, M.; MANNINEN, V. – Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle – aged men. **Circulation.**, **91**: 23-27, 1995.

VARNER, M.W.; MEEHAN, R.T.; SYROP, C. H.; STROTTMANN, M.P.; GLOPERUD, C.P. – Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **145**: 1025-1037, 1983.

VAUGHTON, K. C.; WALKER, D. R.; STURRIDGE, M.F. – Mitral valve replacement for mitral stenosis caused by Libman – Sacks endocarditis. **Br. Heart. J.**, **41**: 730-733, 1979.

VLACHOYIANNOPOULOS, P.G.; TSIAKOU, E.; CHALEVELAKIS, G; RAPTIS, S.A.; MOUTSOPOULOS, H.M. – Antiphospholipid syndrome: clinical and therapeutic. **Lupus.**, **3**: 91-96, 1994.

WALLACE, D. J.; PODELL, T.; WEINER, J.; KLINENBERG, J.R.; FOROUZEH, H.S.; DUBOIS, E.L. – Systemic lupus erythematosus – survival patterns: experience with 609 patients. **JAMA.**, **245**: 934-938, 1981.

WALTS, A.E. & DUBOIS, E.L. – Acute dissecting aneurysm of the aorta as the fatal event in systemic lupus erythematosus. **Am. Heart. J.**, **93**: 378 – 381, 1977.

WARD, M.M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. – Causes of death in systemic lupus erythematosus. **Arthritis. Rheum.**, **38**: 1492 – 1499, 1995.

WILSON, V.E.; ECK, S. L.; BATES, E.R. – Evaluation and treatment acute myocardial complicating systemic lupus erythematosus. **Chest.**, **101**: 420 – 424, 1992.

WINSLOW, T. M.; OSSIPOV, M.A.; FAZIO, G.P.; FOSTER, E.; SIMONSON, J. S.; SCHILLER, N.B. – The left ventricle in systemic lupus erythematosus: initial observations and a five – year follow-up in a university center population. **Am. Heart. J.**, **125**: 1117-1122, 1993.

WINSLOW, T.M.; OSSIPOV, M.A.; FAZIO, G.P.; FOSTER, E.; SIMONSON, J.S.; REDBERG, R.F.; SCHILLER, N.B. – Five-year follow-up study of the prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. **Am. Heart. J.**, **129**: 510 – 515, 1995.

YOCK, P.G. & POPP, R. L. – Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrassound in patients with tricuspid regurgitation. **Circulation.**, **70**: 657-662, 1984.

YURCHAK, P.M.; LEVINE, S.A; GORLIN, R. – Constrictive pericarditis complicating disseminated lupus erythematosus. **Circulation.**, **31**: 113-118, 1965.

ZASHIN, S.J. & LIPSKY, P.E. – Pericardial tamponade complicating systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **16**: 374-377, 1989.

ZIPOREN, L.; GOLDBERG, i.; ARAD, M. – Libman – Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immune pathologic findings in deformed heart valves. **Lupus.**, **5**: 196-205, 1996.

ZUCKERMAN, E.; TOUBI, E.; SHIRAN, A. – Anticardiolipin antibodies and acute myocardial infarction in non – systemic lupus erythematosus patients: a controlled prospective study. **Am. J. Med.**, **171**: 381-386, 1996.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL EM CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP/UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
HOSPITAL GETÚLIO VARGAS/CCS-UFPI**

TERMO DE PERMISSÃO

Eu-----
Após informações previamente esclarecidas, permito participar da pesquisa médica “ESTUDO DE ALTERAÇÕES CARDÍACAS ATRAVÉS DA ECOCARDIOGRADIA BIDIMENSIONAL EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO”, estando ciente de que nada do que submeterei ou responderei me causará prejuízo moral ou físico, bem como estou ciente e de acordo que os resultados desta pesquisa, ao serem publicados em reuniões ou meios de divulgações científicas, eticamente, não identificarão publicamente nenhum dos pacientes.

Teresina-----/------/------

Paciente:

Pesquisador:

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
MESTRADO INTERINSTITUCIONAL EM CIÊNCIAS MÉDICAS UNICAMP/UFPI

ANAMNESE:

Nome do Paciente: _____

Data do nascimento: _____ Sexo: _____ Cor: _____

Estado civil: _____ Nacionalidade: _____ Escolaridade: _____

Data do Diagnóstico: _____ / _____ / _____

História da doença:

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

1. GERAIS

▪ Febre

▪ Mal-estar

▪ Edema

2. MÚSCULO ESQUELÉTICAS:

▪ Artralgia

▪ Fraqueza muscular

3. MUCOCUTÂNEAS

▪ Alopecia:

▪ Úlceras mucocutâneas

▪ Fotossensibilidade

4. OLHOS, NARIZ, BOCA:

▪ Retinopatia:

▪ Corpos citóides:

▪ Úlcera nasal dolorosa

5. PLEURO-PULMONARES:

▪ Pleurite:

▪ Tosse:

6. GASTROINTESTINAIS

▪ Dor abdominal

▪ Hematêmese/melena

▪ Constipação intestinal :

7. FÍGADO, BAÇO, LINFÁTICO

▪ Hepatomegalia:

▪ Fadiga:

▪ Perda de peso:

▪ Artrite:

▪ Rigidez articular:

▪ Rash disseminada:

▪ Rash malar:

▪ Esquimose:

▪ Borramento da visão:

▪ Úlcera oral dolorosa:

▪ Derrame pleural:

▪ Hemorragia pulmonar:

▪ Azia/pirose:

▪ Disfagia:

▪ Perda de apetite:

▪ Esplenomegalia:

▪ Sudorese:

▪ Calafrios:

▪ Mialgia:

▪ Lesão discóide:

▪ Lesão bolhosa:

▪ Boca seca:

▪ Olho seco:

▪ Pneumonite:

▪ Diarréia:

▪ Vômitos:

▪ Adenomegalia:

8. NEUROPSIQUIÁTRICAS

- Tontura/vertigem: _____
- Transtorno da memória: _____
- Acidente vascular cerebral: _____
- Distúrbios de comportamento: _____

9. VASCULARES:

- Trombose venosa profunda: _____
- Vasculite de polpa digital: _____
- Úlceras de membros: _____

10. HEMATOLÓGICAS:

- Leucopenia (<40000): _____
- Plaquetopenia (<1000.000) _____

11. RENAIIS:

- Proteínas na urina: _____
- Hipertensão arterial: _____
- Uremia: _____

12. GINECOLÓGICAS:

- Gestão atual: _____
- Amenorréia: _____

13. CARDÍACAS:

- Dor precordial: _____
- Pericardite constrictiva: _____
- Hipertensão pulmonar: _____
- Pericardite com derrame: _____
- Doença valvular (endocárdio): _____

14. EXAMES FÍSICOS CÁRDIO-CIRCULATÓRIO:

- Pressão arterial sentado: _____
- Pressão arterial deitado: _____
- Ausculta cardíaca: _____

- Palpação de pulso: _____

- Cefaléia: _____
- Depressão: _____

▪ Convulsões: _____

▪ Trombose arterial: _____

▪ Fenômeno de Raynaud: _____

▪ Linfopenia (<1500) _____

▪ Cilindros: _____

▪ Hemácias: _____

▪ Parto nos últimos 6 meses: _____

▪ História de abortamento: _____

▪ Hipertensão arterial sistêmica: _____

▪ Miocardite/disfunção miocárdica: _____

▪ Insuficiência cardíaca congestiva: _____

▪ Doença isquêmica coronariana: _____

15. ECOCARDIOGRAMA:

15.1 – DISFUNÇÃO MIOCÁRDICA:

- Anatômica: _____
- Funcional: _____
- Anatômica e funcional: _____
- Sem anormalidades: _____

15.2. – DERRAME PERICÁRDICO:

- Sem derrame: _____
- Derrame leve: _____
- Derrame moderado: _____
- Derrame grave: _____

15.3. ALTERAÇÕES VALVARES:

- Mitral:
 - Insuficiência: _____

➤ Espessamento:

➤ Prolapso:

➤ Refluxo:

- Aórtica:

➤ Insuficiência:

➤ Espessamento:

➤ Refluxo:

- Tricúspede:

➤ Insuficiência:

➤ Refluxo:

➤ Espessamento:

15.4. – VEGETAÇÕES:

15.5. – FLUXOS NORMAIS:

15.6. – REDUÇÃO DO RELAXAMENTO:

15.7. SINAIS DE HIPERTENSÃO arterial pulmonar:

MÉTODOS COMPLEMENTARES DE AVALIAÇÃO

01 – HEMOGRAMA COMPLETO: _____

02 – URÉIA: _____

03 – CREATINIA: _____

04 – SUMÁRIO DE URINA: _____

05 – FATOR REUMATÓIDE (LÁTEX): _____

06 – CÉLULAS LE: _____

07 – SOROLOGIA PARA SÍFILIS:
• VDRL: _____
• FTA –ABs: _____

AUTO-ANTICORPOS:
• FAN (iFi E CÉLULAS hep-2): _____
• ANTI-DNA NATIVO: _____
• ANTI – Sm: _____
• ANTI – RoSSA: _____
ANTI- LaSSB: _____

ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS:
• ANTICARDIOLIPINA IgG: _____
• ANTICARDIOLIPINA IgM: _____
• ANTICOAGULANTE LÚPICO:
➤ KCL: _____
➤ dRVVT: _____

FATORES DE RISCO CÁRDIO-VASCULAR

01 – ATIVIDADE FÍSICA:

- Tipo: _____
- Frequência semanal: _____
- Há quanto tempo: _____
- Avaliação médica freqüente: _____

02 – OBSIDADE:

03 – USO DE FUMO

- Tipo _____
- Frequência diária: _____
- Há quanto tempo: _____
- Deixou de fumar (há quanto tempo) _____
- Nunca fumou: _____

04 – INGESTÃO DE BEBIDA ALCOÓLICA

- Tipo _____
- Quantidade em (ml) _____
- Frequência: _____
- Há quanto tempo _____
- Deixou de beber (há quanto tempo) _____
- Nunca ingeriu bebida alcoólica _____

05 – HEREDITARIEDADE

- Há casos na família: _____
- Grau de parentesco: _____

06 – HÁBITOS ALIMENTARES:

07 – DOSAGEM DE COLESTEROL:

08 – DOSAGEM DE TRIGLICERÍDEOS:

09 – GLICEMIA DE JEJUM:

10 – DISTÚRBIOS DOS LIPÍDIOS: _____

11 – RAIOS-X DO TÓRAX: _____

12 – ELETROCARDIOGRAMA: _____

13 – TESTE ERGOMÉTRICO: _____

DERIVATION OF THE SLEDAI

Weight	SLEDAI Score	Descriptor	Definition
8		Seizure Psychosis	Recent onset. Exclude metabolic, infectious, or drug causes. Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8		Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8		Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8		Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8		Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8		CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4		Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling, or effusion).
4		Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis
4		Urinary casts Hematuria Proteinuria	Heme-granular or red blood cell casts. >5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause. >0.5 gni/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4		Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2		New rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2		Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2		Mucosal ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.
2		Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2		Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2		Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2		Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1		Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1		Thrombocytopenia	< 100,000 platelets/mm ³ .
2		Leukopenia	<3,000 white blood cells/mm ³ . Exclude drug causes.
Total SLEDAI Score			