

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA**

ISADORA JOCHIMS

**Alterações ecocardiográficas subclínicas e relação com
características clínicas e laboratoriais em mulheres com
lúpus eritematoso sistêmico**

**Brasília
2017**

ISADORA JOCHIMS

**Alterações ecocardiográficas subclínicas e relação com
características clínicas e laboratoriais em mulheres com
Lúpus eritematoso sistêmico**

Dissertação apresentada para
obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas pelo Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas
da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz
dos Santos Neto

Coorientador: Prof. Dr. Daniel França
Vasconcelos

Brasília

2017

JJ63a Jochims , Isadora
Alterações ecocardiográficas subclínicas e relação com características clínicas e laboratoriais em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico / Isadora Jochims ; orientador Leopoldo Luiz dos Santos Neto ; co-orientador Daniel França Vasconcelos . -- Brasília, 2017.
67 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2017.

1. lúpus eritematoso sistêmico. 2. ecocardiograma . 3. vitamina D . 4. risco cardiovascular. 5. speckle tracking . I. dos Santos Neto , Leopoldo Luiz, orient. II. França Vasconcelos , Daniel , co orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Ivan, que esteve ao meu lado em todos os momentos, me apoiando e me fornecendo todo suporte necessário para superar esse desafio.

À minha família, em especial aos meus pais, pelo exemplo de vida e por terem me fornecido condições de conquistar meus sonhos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Leopoldo Santos Neto, sem ele esse sonho não poderia ter sido realizado. Sua amizade, confiança, disponibilidade, tranquilidade e segurança foram fundamentais para me ajudar a terminar mais essa etapa da minha vida.

Ao Prof. Dr. Cezar Kozak, que nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para minha formação como Reumatologista. Pela ajuda em todas as etapas do mestrado, inclusive na revisão dessa dissertação.

À Prof. Dra. Lícia Mota pelos conselhos, atenção e apoio durante o mestrado e durante a residência. Pelo exemplo e modelo de inspiração a ser seguido dentro da parte acadêmica. Agradeço imensamente às dicas para conter a ansiedade e o nervosismo durante apresentações em público.

Ao Dr Cleandro pelos conselhos, perguntas difíceis e observações sempre pertinentes.

Ao Prof Dr Eduardo Freitas da Silva pela paciência e análise estatística desse trabalho.

Ao Prof Dr Daniel França Vasconcelos pela atenção e orientação durante esse processo.

À todos os médicos do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, em especial ao Dr Aires que inspira todos ao redor.

À secretária do Serviço de Reumatologia, Edivânia, pelo companheirismo, ajuda e atenção.

À medica residente Sandra Maximiano que me auxiliou na coleta dos dados.

À Universidade de Brasília e à Faculdade de Medicina pela oportunidade da realização do mestrado.

Às pacientes que apesar das dificuldades se dispuseram a participar da pesquisa.

Ao laboratório SABIN que patrocinou os exames laboratoriais da pesquisa.

RESUMO

Jochims I. Alterações ecocardiográficas subclínicas e relação com características clínicas e laboratoriais em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico [dissertação]. Brasília, Faculdade Medicina, Universidade de Brasília, 2017.

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória que cursa com aumento do risco cardiovascular. O ecocardiograma é um exame que pode detectar alterações cardíacas morfofuncionais e prever resultados clínicos em pacientes com LES. **Objetivo:** Avaliar parâmetros morfofuncionais ecocardiográficos em mulheres com LES, por meio do ecocardiograma convencional, Doppler tecidual e *speckle tracking* 2D. Relacionar os achados ecocardiográficos com níveis de vitamina D, fatores relacionados à doença e a terapêutica. **Metodologia:** Foram selecionadas 51 mulheres com LES, sem sintomas cardiovasculares, em acompanhamento médico regular. Foram excluídas pacientes que apresentaram alterações cardíacas que pudessem interferir na ecocardiografia, tabagistas e aqueles com creatinina maior que 1,5mg/dl. As 51 pacientes foram divididas em dois grupos, 30 pacientes com *Systemic Lupus International Collaborative Clinics* (SLEDAI)<6 e 21 com SLEDAI≥6. Foram submetidas à avaliação clínica, exames laboratoriais e realização de ecocardiograma tradicional. Apenas 30 pacientes realizaram Doppler tecidual e *speckle tracking*. **Resultados:** As pacientes apresentaram média de idade de 34,5 anos e média do tempo de diagnóstico do LES de 7,2 anos. A média de vitamina D foi de 33,62, e a prevalência de insuficiência e deficiência foi de 49,01% e 9,8% respectivamente. Na comparação entre os grupos, pacientes com SLEDAI≥6 apresentaram maior valor da dose diária atual de prednisona ($p = 0,0016$), mais internações nos últimos 12 meses ($p=0,0173$) e maior dose cumulativa de pulsoterapia com metilprednisolona ($p=0,008$). O grupo de pacientes com SLEDAI < 6 apresentou maior tempo médio de uso de cloroquina ou hidroxicloroquina ($p= 0,0309$). Não houve diferença dos níveis de vitamina D entre os grupos. Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, o grupo com SLEDAI ≥ 6 apresentou maior massa ventricular esquerda ($p = 0,0156$), maior espessura de septo ventricular ($p = 0,0106$) e maior espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo ($p = 0,0273$). Para a função

diastólica do ventrículo direito, no grupo com SLEDAI ≥ 6 , E/e' apresentou maior média (p=0,0349) e e'/a' apresentou menor média (p= 0,0372). Na análise multivariada a massa de VE apresentou associação positiva com idade (p=0,0160), com dose atual diária de prednisona (p=0,0009) e com tempo de uso de cloroquina (p=0,0026), com $r^2=0,3625$. Para a espessura do septo interventricular houve associação positiva com idade (p < 0,0001), dose atual de prednisona (p< 0,0001), SLEDAI (p= 0,02), *College Rheumatology Damage Index* (SLICC) (p=0,0093) e ter realizado pulso com metilprednisolona (p= 0,0062), com r^2 de 0,6983. A relação e'/a' tricúspide apresentou associação negativa com SLEDAI (p=0,0061) e idade (p=0,0264) com $r^2=0,48$, o que confirma os achados da comparação entre os grupos. Não houve associação entre os parâmetros ecocardiográficos e os níveis de vitamina D. Também não houve significância na análise multivariada dos parâmetros clínicos com as variáveis ecocardiográficas adquiridas por meio do *speckle tracking*. **Conclusão:** O grupo de mulheres com SLEDAI ≥ 6 apresentam maiores valores de massa ventricular esquerda, espessura da parede posterior de ventrículo esquerdo e septo interventricular. Há uma associação positiva desses parâmetros com o uso diário de maiores doses de prednisona. A cloroquina foi preditora de maior massa ventricular esquerda. Pacientes com maior SLEDAI apresentaram maior E/e' e menor relação e'/a' tricúspide, alterações associadas a disfunção ventricular direita. Não houve correlação dos parâmetros ecocardiográficos com os níveis de vitamina D.

ABSTRACT

Jochims I. Subclinical echocardiographic alterations and connection with clinical and laboratory characteristics in women with systemic erythematosus lupus [dissertation]. Brasília, “Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília”, 2017.

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory disease that presents with the increase of cardiovascular risk. The echocardiogram is an examination that can detect morphofunctional cardiac changes and predict clinical outcomes in patients with SLE. **Objectives:** To evaluate echocardiographic morphofunctional parameters in women with SLE, using conventional echocardiogram, tissue Doppler and speckle tracking 2D. To relate the echocardiographic findings to vitamin D levels, disease-related factors, and therapeutics. **Methods:** We have selected 51 women with SLE, without cardiovascular symptoms, under regular medical follow-up. Patients who had cardiac alterations that could interfere with echocardiography, smokers, and those with a creatinine level higher than 1.5mg / dL were excluded. The 51 patients were divided into two groups, 30 patients with Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLEDAI) <6 and 21 with SLEDAI ≥6. They were submitted to clinical evaluation, laboratory tests and a traditional echocardiogram. Only 30 patients underwent tissue Doppler and speckle tracking. **Results:** Patients presented an average age of 34.5 years and average time of diagnosis of SEL of 7.2 years. The average vitamin D was 33.62, and the prevalence of scarcity and deficiency was 49.01% and 9.8%, respectively. In the comparison between groups, patients with SLEDAI ≥6 had a higher daily dose of prednisone (p=0.0016), more hospitalizations in the last 12 months (p=0.0173), and a higher cumulative dose of pulse therapy with methylprednisolone (p=0.008). The group of patients with SLEDAI <6 had a longer average time of chloroquine or hydroxychloroquine use (p=0.0309). There was no difference in vitamin D levels between groups. Regarding the echocardiographic parameters, the group with SLEDAI ≥ 6 presented greater left ventricular mass (p=0.0156), greater ventricular septum thickness (p=0.0106) and greater thickness of the left ventricular posterior wall (p=0 ,

0273). For right ventricular diastolic function, in the SLEDAI ≥ 6 group, E/e' presented a higher average ($p=0.0349$) and e'/a' presented a lower average ($p = 0.0372$). In the multivariate analysis the LV mass presented a positive association with age ($p=0.0160$), with current daily dose of prednisone ($p=0.0009$) and time of chloroquine use ($p=0.0026$), with $r^2 = 0.3625$. For the thickness of the interventricular septum there was a positive association with age ($p<0.0001$), current dose of prednisone ($p <0.0001$), SLEDAI ($p=0.02$), College Rheumatology Damage Index (SLICC) ($p=0,0093$) and had a pulse with methylprednisolone ($p=0.0062$), with r^2 of 0.6983. The tricuspid e'/a' ratio was negatively associated with SLEDAI ($p=0.0061$) and age ($p=0.0264$) with $r^2 = 0.48$, which confirms the findings of the comparison between the groups. There was no association between echocardiographic parameters and vitamin D levels. There was no significance in the multivariate analysis of the clinical parameters with the echocardiographic variables acquired through speckle tracking either. **Conclusion:** The group of women with SLEDAI ≥ 6 presented higher values of left ventricular mass, left ventricular posterior wall thickness and interventricular septum. There is a positive association of these parameters with the daily use of higher doses of prednisone. Chloroquine was a predictor of greater left ventricular mass. Patients with greater SLEDAI presented higher E/e' and lower ratio e'/a' tricuspid, alterations associated with right ventricular dysfunction. There was no correlation between echocardiographic parameters and vitamin D levels.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Fluxo transmitral demonstrando as ondas: E (early) e A (atrial).
Imagem de Doppler na válvula mitral em visão apical quatro câmaras 16
- Figura 2. Velocidades no Doppler tecidual do ânulo mitral lateral, e', a', s'... 17
- Figura 3. Fluxograma dos pacientes nas etapas do estudo..... 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Relaxamento do VE, pressão de enchimento e achados do 2D e Doppler de acordo com a função diastólica de VE	17
Tabela 2.	Características clínicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	31
Tabela 3.	Medicações e esquemas de imunossupressão utilizados nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.....	32
Tabela 4.	Prevalência da ocorrência das variáveis que compõem o SLEDAI.....	34
Tabela 5.	Características clínicas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença.....	35
Tabela 6.	Medicações utilizadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença.....	36
Tabela 7.	Medidas ecocardiográficas morfológicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença.....	37
Tabela 8.	Medidas ecocardiográficas para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença.....	38

Tabela 9. Medidas ecocardiográficas para função diastólica do ventrículo esquerdo dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença.....	38
Tabela 10. Medidas ecocardiográficas para função diastólica do ventrículo direito dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta.....	39
Tabela 11. Fatores relacionados a variação da massa ventricular esquerda/superfície corpórea com significância estatística na análise multivariada.....	40
Tabela 12. Fatores relacionados a variação da espessura do septo/superfície corpórea com significância estatística na análise multivariada.....	41
Tabela 13. Fatores relacionados a variação da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo/superfície corpórea na análise multivariada.....	41
Tabela 14. Fatores relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico e e'/a' tricúspide na análise multivariada.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE – Átrio esquerdo

A – Velocidade do fluxo transmitral na fase tardia (atrial) da diástole

a' – Velocidade do Doppler tecidual do ânulo mitral na fase tardia (atrial) da diástole

DCV - Doença cardiovascular

Encurtamento % - Porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo

E – Velocidade do fluxo transmitral na fase precoce da diástole (*early*)

e' – Velocidade do ânulo mitral na fase precoce da diástole (*early*)

E/A mitral - Relação E/A da válvula mitral

E/A tricúspide - Relação E/A da válvula tricúspide

e'/a' mitral - Relação e'/a' da válvula mitral

e'/a' tricúspide - Relação e'/a' da válvula tricúspide

E/e' mitral - Relação E/e' da válvula mitral

E/e' tricúspide - Relação E/e' da válvula tricúspide

FE - Fração de ejeção

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL – Lipoproteínas de alta densidade

IAM – Infarto agudo do miocárdio

ICAM-1 - Moléculas de adesão intercelular-1

IMC - Índice de massa corporal

Ind VAE - Índice do volume do átrio esquerdo

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

MVE - Massa ventricular esquerda

SC – Superfície corpórea

s – Velocidade tecidual do ânulo mitral na sístole

SGL4C - *Strain* global longitudinal 4 câmaras (SGL4C)

SGL3C - *Strain* global longitudinal 3 câmaras (SGL3C)

SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC/ACR DI – *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index*

TD - Tempo de desaceleração da onda E

VD – ventrículo direito

SUMÁRIO

1 . INTRODUÇÃO	14
1 . 1 RISCO CARDIOVASCULAR E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	14
1.2 ECOCARDIOGRAMA E AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL VENTRICULAR..	16
1.3 VITAMINA D E DOENÇA CARDIOVASCULAR NO LES.....	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	21
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	22
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	22
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	22
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
3.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES E DURAÇÃO DO ESTUDO.....	23
3.6 PARÂMETROS AVALIADOS E FORMA DE AVALIAÇÃO.....	24
3.6.1 Parâmetros clínicos	25
3.6.2 Exames laboratoriais.....	25
3.6.3 Ecocardiograma.....	26
3.6.3.1 Parâmetros cardíacos	27
3.6.3.1.1 <i>Parâmetros morfológicos</i>	27
3.6.3.1.2. <i>Parâmetros funcionais</i>	27
3.7 ESTATÍSTICA	28
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	29
4. RESULTADOS	30
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	30
4.2 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS GRUPOS COM SLEDAI<6 E SLEDAI≥	
6.....	34
4.2.1 Parâmetros clínicos	34

4.2.2 Parâmetros ecocardiográficos	37
4.3 ANÁLISE MULTIVARIADA	39
5.0 DISCUSSÃO	43
6.0 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE – ARTIGO.....	58
ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	59
ANEXO B – SLICC.....	61
ANEXO C – SLEDAI.....	62
ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	63
ANEXO E – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	66

1 . INTRODUÇÃO

1 . 1 RISCO CARDIOVASCULAR E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e depósito de imunocomplexos, podendo acometer diversos órgãos inclusive o sistema cardiovascular, com grande impacto na morbimortalidade dos pacientes¹. O aumento do risco cardiovascular no LES foi descrito pela primeira vez há 35 anos, quando observou-se um padrão bimodal da mortalidade: primeiro pico, mortalidade precoce associado ao início da doença de característica sistêmica e agressiva; e segundo pico, mortalidade tardia relacionada à doença cardiovascular (DCV)². Desde então, com avanços tanto no tratamento do LES quanto no diagnóstico, houve uma redução na mortalidade precoce, porém a DCV continua sendo uma das principais causas de mortalidade tardia nesses pacientes, ao lado das causas infecciosas^{3,4}.

Estudos longitudinais com pacientes lúpicos têm demonstrado aumento de eventos cardiovasculares em relação à população geral, com prevalência entre 15 a 35%³. O risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) é 10 vezes maior, sendo 50 vezes maior em mulheres entre 35 e 44 anos quando comparado à mesma faixa etária de mulheres do Framingham Offspring Study^{5,6}.

Em uma metanálise com 17.187 pacientes, foram identificados como fatores independentes, relacionados ao LES, para aumento de eventos cardiovasculares, a presença de antifosfolípides, manifestação neurológica, uso de corticoide, aumento nos escores SLICC (*Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College Rheumatology Damage Index* - escore de acúmulo de dano no LES), SLEDAI (*Systemic Lupus Erytematosus Disease Activity Index* - escore de atividade de doença) e menor idade do diagnóstico⁷. Devido às múltiplas variáveis envolvidas no risco cardiovascular, os escores clínicos de risco tradicionais, como o escore de Framingham, subestimam o risco nos pacientes com LES⁸. Novas propostas de escores clínicos estão sendo estudados para utilização no LES, porém faltam estudos para sua validação⁹. Além dos fatores intrínsecos relacionados à doença, pacientes

com LES também apresentam maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais como obesidade, sedentarismo, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus^{7,10}.

A patogênese da aterosclerose acelerada no LES é complexa, mas está bem estabelecido que a inflamação é o fator mais importante em todos os estágios da aterogênese desde a disfunção endotelial até a formação da placa aterosclerótica e ruptura das placas. No LES há um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ocorrendo uma superexpressão de moléculas de adesão¹¹. Em particular, há altos níveis séricos de moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), que representam um fator de risco independente para aterosclerose, além de ser um preditor de eventos cardiovasculares futuros¹².

Estudos recentes demonstraram que no LES há lesão vascular acelerada e mecanismo de reparo ineficaz, com altos níveis de células endoteliais apoptóticas e baixos níveis de células progenitoras endoteliais circulantes¹¹. Também ocorre oxidação da lipoproteína de alta densidade (HDL) alterando a sua característica anti-aterogênica e anti-oxidante, levando ao aumento do recrutamento de monócitos e aumento da resposta inflamatória¹³.

Além do desenvolvimento de aterosclerose precoce, também ocorrem alterações funcionais e estruturais cardíacas. Em metanálise de estudos que fizeram avaliação cardiovascular de pacientes com LES, por meio do ecocardiograma, foram identificadas as alterações: derrame pericárdico, alterações valvulares, aumento de diâmetro do átrio esquerdo, aumento da massa ventricular esquerda, aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e diastólica¹⁴. Alterações na estrutura e função cardíaca podem predizer desfechos na DCV¹⁵ porém ainda não há definição dos mecanismos precisos dessas alterações. As hipóteses estão relacionadas à miocardite por depósito de imunocomplexos e infiltração de monócitos, aterosclerose acelerada, estado pró-trombótico, dano endotelial, estado inflamatório mediado por imunocomplexos, envolvimento renal, hipertensão arterial, dislipidemia e o uso de corticosteroides¹⁴.

1.2 ECOCARDIOGRAMA E AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL VENTRICULAR

O ecocardiograma é uma importante ferramenta na avaliação da estrutura e função cardíaca por ser não invasivo, não radioativo, ter baixo custo e boa reprodutibilidade. Apesar do surgimento de novas técnicas de imagem avançadas na cardiologia como a ressonância magnética, arteriografia coronariana e tomografia de alta resolução, o ecocardiograma é de extrema importância na prática clínica. Achados de uma metanálise recente indicam que o envolvimento cardíaco é comum no LES com alterações morfofuncionais e a ecocardiografia é um exame conveniente e útil para ser aplicado na rotina de acompanhamento desses doentes. Alterações nos parâmetros ecocardiográficos podem prever resultados clínicos em pacientes com LES¹⁴. O Doppler tecidual é uma modalidade do ecocardiograma que pode estimar as pressões intracavitárias e é um método que vem sendo recentemente utilizado para avaliar a disfunção ventricular no LES¹⁴.

O Doppler tecidual é um método que permite medir velocidades teciduais, como as medidas das ondas do movimento do ânulo mitral e tricúspide. Os principais parâmetros utilizados são a onda a' que corresponde à fase tardia da diástole da contração atrial, e a onda e' que corresponde à fase precoce (*early*) de enchimento rápido do ventrículo (figura 2). A relação dessas variáveis com as ondas do fluxo sanguíneo transvalvar, onda A e onda E (figura 1), auxiliam no diagnóstico do grau da disfunção diastólica por estimar pressões de enchimento e o comprometimento do relaxamento ventricular¹⁵⁻¹⁷.

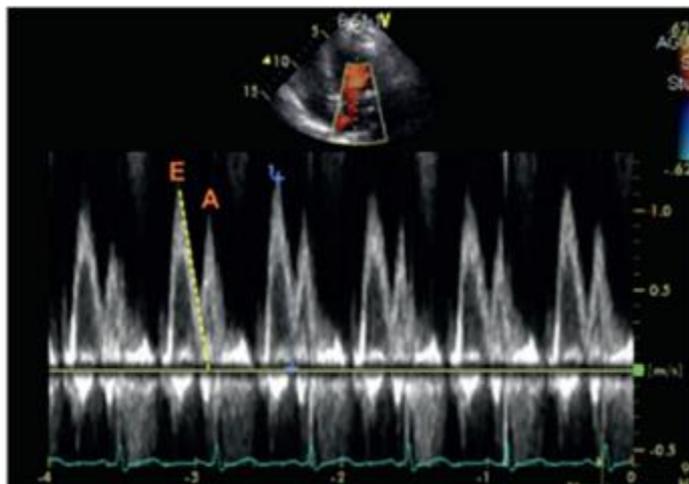


Figura 1 – Fluxo transmitral demonstrando as ondas: E (*early*); A (*atrial*). Imagem de Doppler na válvula mitral em visão apical quatro câmaras¹⁶.

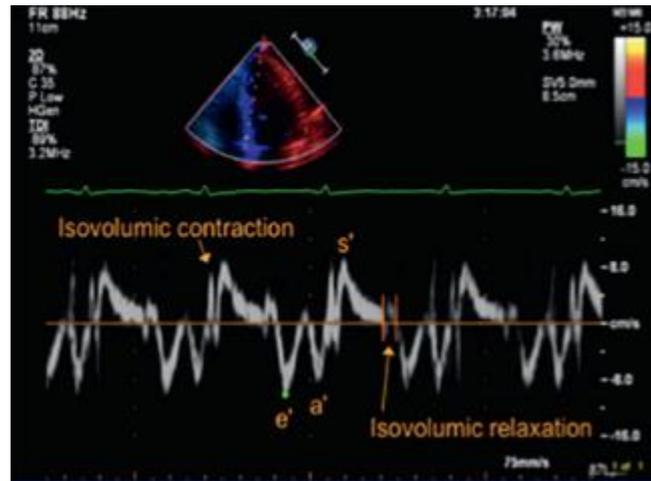


Figura 2 – Velocidades no Doppler tecidual do ânulo mitral lateral, e', a', s' ¹⁶.

O valor das ondas e de suas relações, E/A e E/e' variam de acordo com os estágios da disfunção ventricular.

Tabela 1 - Relaxamento do VE, pressão de enchimento e achados do 2D e Doppler de acordo com a função diastólica de VE

	Normal	Grau I	Grau II	grau III
Relaxamento de VE	normal	comprometido	comprometido	comprometido
Pressão do átrio esquerdo	normal	baixo ou normal	elevado	elevado
Relação E/A mitral	$\geq 0,8$	$\leq 0,8$	$<0,8$ a <2	>2
Relação E/e'	<10	<10	10 a 14	>14
Volume átrio esquerdo	normal	normal ou aumentado	aumentado	aumentado

Tabela adaptada de Nagueh et al ¹⁶
VE – ventrículo esquerdo

Em uma metanálise que avaliou ecocardiograma, foi encontrada redução significativa de E/A e valores maiores de E/e' em lúpicos em relação a controles ¹⁴.

Chung et al acompanhou por 5 anos pacientes com LES juvenil, média de idade de 15 anos, desde o diagnóstico, e identificou declínio da função cardíaca com disfunção diastólica que atingia um platô no 5º ano da doença. Houve declínio da relação E/A e aumento dos valores de A, demonstrando alteração funcional ocasionada pela doença¹⁸. As relações E/A e E/e' podem prever mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e IAM. Em pessoas assintomáticas com fatores de risco cardiovasculares, a piora dos estágios da disfunção diastólica avaliado pelas relações E/A e E/e' também predizem eventos cardiovasculares¹⁵.

As ondas do fluxo sanguíneo transvalvar e das velocidades do ânulo valvar também podem ser aplicadas para a válvula tricúspide e estimar a função diastólica do ventrículo direito (VD). As medidas da relação E/A, E/e' e o tamanho do átrio direito são as mais utilizadas. A classificação da disfunção diastólica do ventrículo direito deve ser feita da seguinte forma: relação E/A tricúspide $<0,8$ sugere relaxamento prejudicado, uma relação E/A tricúspide de $0,8$ a $2,1$ com uma relação E/e' > 6 ou predominância do fluxo diastólico nas veias hepáticas sugere enchimento pseudonormal e uma relação E/A tricúspide $> 2,1$ com tempo de desaceleração <120 ms sugere enchimento restritivo¹⁹. Poucos estudos avaliaram a função sistólica e diastólica do VD no LES. Nesses estudos foi encontrado valores de parâmetros ecocardiográficos relacionados à disfunção diastólica do VD e em alguns trabalhos houve relação direta com a positividade de anticorpos antifosfolípidos²⁰⁻²⁴.

Apesar da importância dos índices ecocardiográficos do Doppler tecidual em estudos epidemiológicos, ainda apresentam limitações em algumas alterações cardíacas. Os algoritmos propostos para diagnóstico de disfunção ventricular dos últimos consensos ainda carecem validação^{15,16,19,25}. A interpretação isolada desses parâmetros tem limitações, devendo ser levado em conta aspectos clínicos, por isso a dificuldade de estabelecer um consenso sobre a análise desses parâmetros no diagnóstico de disfunção diastólica¹⁵.

As técnicas de *strain* e *strain rate* derivadas das medidas de velocidade do Doppler tecidual têm sido usadas para avaliar a deformação miocárdica, apresentando grande sensibilidade mesmo na detecção de alterações subclínicas da função sistólica segmentar. A técnica de *speckle tracking* identifica pontos intramiocárdicos brilhantes (*speckles*) e os acompanha durante o ciclo cardíaco. Essa técnica permite quantificar a deformação miocárdica em duas dimensões, medindo velocidade tecidual, torção

ventricular, *strain* e *strain rate*, sem dependência de ângulo entre feixe de ultrassom e movimento miocárdico ou da orientação do transdutor, com boa acuracidade e sensibilidade para uso clínico²⁶. Esta técnica tem se mostrado promissora por ter valor prognóstico quando a fração de ejeção é normal ou próxima do normal em alterações subclínicas²⁷.

1.3 VITAMINA D E DOENÇA CARDIOVASCULAR NO LES

Nas últimas décadas houve um grande progresso na prevenção da doença cardiovascular através da identificação e tratamento dos fatores de risco tradicionais. Apesar dessa evolução, há uma busca por novos marcadores e fatores de risco modificáveis para a redução dos eventos cardiovasculares e mortalidade. Nesse cenário, a vitamina D surgiu como um possível alvo devido à identificação de seus receptores em células do sistema cardiovascular e evidência em diversos estudos da melhora da função endotelial, homeostase da glicose, redução do estresse oxidativo, resposta inflamatória, trombogênese e modulação do metabolismo do cálcio e lipoproteínas²⁸⁻³⁰. Em estudos observacionais e longitudinais, os baixos níveis de vitamina D apresentaram associação com maior incidência de eventos cardiovasculares^{31,32} e maior mortalidade geral³³. A deficiência de vitamina D pode afetar o sistema cardiovascular em diversas doenças crônicas^{32,34,35}.

A identificação de receptores em células do sistema imune e o fato de que células dendríticas produzem a forma metabólica ativa da vitamina D, 1,25 – dihidroxivitamina D3 (calcitriol), tem sugerido que a vitamina D é imunomoduladora³⁶. Estudos sugerem que a vitamina D possa ter efeito na aterogênese devido a sua atuação na imunidade inata e adquirida pela modulação da proliferação e função de linfócitos T, redução da expressão das moléculas de adesão celular por inibição do TNF alfa, na modulação de células inflamatórias e na produção de citocinas inflamatórias. Em estudos com modelos animais *knock-outs* para os receptores de vitamina D foi observado aumento da incidência de DCV³⁷. Outro mecanismo que pode explicar o aumento do risco cardiovascular é a elevação, secundária à deficiência da vitamina D, do paratormônio que é um fator conhecido para DCV e que

pode prever eventos cardiovasculares. A elevação do paratormônio pode aumentar o influxo de cálcio nos cardiomiócitos podendo levar a arritmias, hipertrofia miocárdica e aumento de produção de aldosterona³⁷.

Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam maior prevalência de deficiência de vitamina D devido à restrição a exposição solar, uso de filtro solar, uso crônico de medicações que interferem no metabolismo da vitamina D como os glicocorticoides, anticorpos contra vitamina D e doença renal crônica^{38,39}. Ainda é controverso o efeito da vitamina D no LES. Devido a capacidade dos receptores de vitamina D modularem as células dendríticas e aumentarem o número de células T regulatórias, em situações de deficiência, pode haver um aumento da resposta inflamatória. Alguns estudos observacionais relacionaram a deficiência de vitamina D com atividade de doença no LES³⁹.

A relação da vitamina D com risco cardiovascular está sendo extensamente estudada em outras populações, porém no LES ainda há poucos estudos na literatura. É possível que a vitamina D seja um fator de risco modificável na DCV no LES, a maioria dos trabalhos estudaram a relação da aterosclerose subclínica com a deficiência de vitamina D e apresentaram resultados conflitantes. Não há até o momento nenhum trabalho que avalie a função ventricular e sua relação com a deficiência de vitamina D no LES.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar parâmetros morfofuncionais ecocardiográficos em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, por meio do ecocardiograma convencional, Doppler tecidual e *speckle tracking* 2D.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Relacionar os achados ecocardiográficos com níveis de vitamina D, fatores relacionados à doença e a terapêutica.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional analítico com delineamento transversal

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Colagenoses do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e no setor de ecocardiografia do HUB.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes foram atendidos no ambulatório e avaliados consecutivamente com exames laboratoriais realizados no SABIN e incluídos na pesquisa se preenchessem os critérios:

- Preencher quatro ou mais critérios revisados do *American College of Rheumatology* (ACR 1997) para a classificação do LES⁴⁰
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Sexo feminino;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Consultas regulares no serviço;

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Sinais e sintomas típicos de insuficiência cardíaca;
- Doença vascular ou cardíaca definida;
- Doença valvar significativa;
- Cardiomiopatia dilatada;
- Redução da fração de ejeção (menor que 55%);
- Anormalidades óbvias da parede ventricular;
- Disfunção diastólica severa;
- Anormalidades pericárdicas;
- História ou sintomas de doença coronariana, infarto do miocárdio, evidência de doença isquêmica por teste de estresse e cateterismo;
- Bloqueios de ramo;
- Fibrilação atrial;
- Creatinina maior que 1,5mg/dl;
- Performance inadequada ao ecocardiograma;
- Gravidez;
- Tabagismo.

3.5 SELEÇÃO DOS PACIENTES E DURAÇÃO DO ESTUDO

Os indivíduos foram selecionados após revisão de prontuário e avaliação clínica. Os pacientes que preenchem os critérios de inclusão, receberam informações sobre o risco cardiovascular e deficiência de vitamina D no LES e uma explanação sobre o projeto de pesquisa. Após este procedimento, os indivíduos que expressaram interesse em fazer parte da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A estimativa do tamanho da amostra foi realizada por meio de *software online*, disponível em www.harvard.edu, considerando alfa igual a 0,05 e beta igual a 0,9. Para o cálculo foi utilizada a diferença entre as médias de um parâmetro do *speckle*

tracking entre lúpicos e controles encontrada no trabalho de Huang et al, 2014, com valor igual a 3 e desvio padrão de 2,5⁴¹. Com esses valores, o n estimado para o objetivo primário do presente estudo foi de 32. Para melhorar a performance da análise multivariada o n foi adaptado para 60 pacientes com diagnóstico de LES, sendo 30 em atividade moderada a alta (SLEDAI > 6) e 30 em baixa atividade e remissão (SLEDAI ≤ 6).

Os pacientes foram orientados a realizar exames bioquímicos, patrocinados pelo laboratório SABIN, e foram submetidos ao estudo do ecocardiograma 2D e *speckle tracking*. Os pacientes eram reavaliados em segunda consulta clínica após realização do exame de imagem e bioquímica quando era determinado o escore clínico de atividade de doença, SLEDAI, e de acúmulo de danos, SLICC. Aqueles que não cumpriram todas as etapas da pesquisa foram excluídos.

A coleta dos dados ocorreu de março de 2015 a janeiro de 2017. Inicialmente foram incluídos 62 pacientes, porém 11 não participaram de todas as etapas do estudo e foram excluídos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: SLEDAI maior e igual a 6 - atividade de doença moderada a alta -, e menor que 6 – baixa atividade e remissão de doença. Esse ponto de corte foi estabelecido baseado no estudo de Cook et al em que o SLEDAI foi fator de prognóstico para mortalidade e foi realizada uma estratificação do SLEDAI de acordo com risco relativo de morte sendo que para SLEDAI 1 – 5 o risco relativo foi de 1,28, para SLEDAI 6 – 10 o risco relativo foi de 2,34, para SLEDAI 11 – 19 o risco foi de 4,74 e para SLEDAI > 20 foi de 14,11⁴².

3.6 PARÂMETROS AVALIADOS E FORMA DE AVALIAÇÃO

Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica pela pesquisadora ou pela equipe da Reumatologia na qual foram pesquisados parâmetros clínicos e parâmetros ecocardiográficos.

3.6.1 Parâmetros clínicos

Dados demográficos (Anexos A,B e C):

- Idade;
- Comorbidades;
- Dados relacionado ao LES;
- Tempo de doença;
- Medicações em uso;
- Medicações de uso prévio – dose acumulada de Ciclofosfamida e Metilprednisolona;
- Internação no último ano;
- Atividade de doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American* - SLEDAI⁴³ (Anexo C)
- Dano acumulado de doença – *College Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR DI)⁴⁴ (Anexo B)
- Exame físico geral;
- Peso;
- Altura;
- Cálculo de índice de massa corporal (IMC): Peso/altura^2
- Cálculo de superfície corporal

3.6.2 Exames laboratoriais

- Hemograma;
- VHS;
- PCR;
- Ureia;
- Creatinina;
- Perfil lipídico;

- Glicemia de jejum;
- Vitamina D (método quimioluminescência)
- Exame sumário de urina;
- Proteinúria de 24 horas;
- C3;
- C4;
- Anti DNA;
- Anticoagulante lúpico.

3.6.3 Ecocardiograma

Todos pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico tradicional envolvendo modo M (aparelho TOSHIBA APLIO 400 com transdutor 5S1, multifrequência com imagem harmônica). Devido à problemas logísticos, apenas uma parte da amostra com 31 pacientes no total, realizaram Doppler bidimensional, Doppler tecidual por onda pulsada e *speckle tracking* 2D.

Os indivíduos eram posicionados na maca de exame em decúbito lateral esquerdo, os eletrodos de monitorização eletrocardiográfica eram colocados nos dois braços e na perna esquerda. As imagens foram obtidas em repouso pelo acesso paraesternal esquerdo, por meio do ecocardiograma unidimensional, bidimensional e Doppler das valvas mitral, aórtica, pulmonar, tricúspide e veias pulmonares. As medidas e os cortes ecocardiográficos foram obtidos seguindo as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{45,46}. Todos os exames foram realizados por um único examinador e de maneira cega

A avaliação do *strain* foi realizada utilizando a técnica do *speckle tracking* com obtenção de cortes apical duas, quatro e três câmaras. O *strain* global foi então calculado pelo software do equipamento considerando as suas particularidades⁴⁷.

3.6.3.1 Parâmetros cardíacos

Os parâmetros cardíacos foram divididos em morfológicos, que avaliam diâmetro e volume das estruturas cardíacas e parâmetros que avaliam a função sistólica e diastólica dos ventrículos. Para estudo comparativo os valores dos parâmetros morfológicos foram corrigidos pela superfície corpórea (SC).

3.6.3.1.1 *Parâmetros morfológicos*

- Diâmetro do átrio esquerdo (AE)
- Índice do volume do átrio esquerdo (Ind VAE)
- Massa ventrículo esquerdo (MVE)
- Diâmetro diastólico do VE (VE_d)
- Espessura do septo interventricular (Septo)
- Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE)

3.6.3.1.2 *Parâmetros funcionais*

Para avaliação da função sistólica ventricular esquerda foi optado pelos seguintes parâmetros:

- Fração de ejeção (FE%)
- Porcentagem de encurtamento (encurtamento %)
- Onda s anel mitral medial
- Onda s anel mitral lateral
- Strain Global longitudinal 4 câmaras (SGL4C)
- Strain Global longitudinal 3 câmaras (SGL3C)

Para avaliação da função diastólica do ventrículo do ventrículo esquerdo e

direito foi optado pelos seguintes parâmetros:

- Tempo de desaceleração da onda E mitral (TD)
- Onda E mitral (E mitral)
- Relação E/A mitral (E/A mitral)
- Relação E /e' mitral anel medial (E/e' mitral)
- Relação e'/a' mitral anel medial (e'/a' mitral)
- Tempo de desaceleração da onda E tricúspide (TD tricúspide)
- Onda E tricúspide
- Relação E/A tricúspide (E/A tricúspide)
- Relação E/e' tricúspide (E/e' tricúspide)
- Relação e'/a' tricúspide (e'/a' tricúspide)

3.7 ESTATÍSTICA

Para se comparar as médias das diversas variáveis ecocardiográficas e clínicas, foi utilizado o teste t de Student para aquelas variáveis que apresentavam distribuição gaussiana em ambos os grupos de SLEDAI (< 6 e ≥ 6 , ANEXO C) e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para aquelas variáveis que não apresentavam distribuição gaussiana em ambos os grupos de SLEDAI. Para se comparar as proporções de pacientes das variáveis clínicas entre grupos de SLEDAI foi empregado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher.

Para análise da relação entre parâmetros cardíacos (variáveis dependentes) com as variáveis independentes: tempo de uso de cloroquina, vitamina D, dose atual de prednisona, duração do LES, SLEDAI, idade, dose cumulativa de ciclofosfamida, C3, C4, PCR, HAS, proteinúria de 24hs, SLICC (zero e maior que zero, ANEXO B) e metilprednisolona, foram realizadas análises de regressão linear múltipla empregando-se o método de seleção *stepwise*. As variáveis independentes que foram utilizadas no modelo de análise multivariada foram selecionadas de acordo com sua relevância após revisão de literatura. A significância da contribuição das variáveis ao modelo foi estimada e comparada com o critério de remoção e permanência ($p = 0,1$). Quando um potencial preditor atingia o critério de remoção ele era removido do

modelo de regressão. O modelo era então reestimado para as variáveis remanescentes, e o processo era então repetido até que nenhum preditor atingia o critério de remoção e satisfazia o critério de permanência. Os resíduos padronizados do último modelo foram verificados quanto à normalidade e homocedasticidade, através da análise de gráficos de resíduos (QQplot e gráfico de resíduos versus valor predito). Considerou como limite da presença de multicolinearidade entre as variáveis independentes se o indicador de tolerância das variáveis, do último modelo assumisse valores menores que 0,40. Considerou-se significativo $p < 0,05$. As análises foram realizadas usando SAS 9.4.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto que deu origem ao presente trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UNB) em 15 de junho de 2014, analisado e aprovado em 27 de fevereiro de 2015 (CAAE 40274414.0.0000.5558). (Anexo E).

Todos participantes assinaram o TCLE. (Anexo D)

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídas inicialmente 62 pacientes, porém 11 não participaram de todas as etapas do estudo e foram excluídas. As 51 pacientes que permaneceram no estudo foram divididas em dois grupos: 21 pacientes com SLEDAI maior e igual a 6 e 30 pacientes com SLEDAI menor que 6. Todas pacientes realizaram o ecocardiograma tradicional, porém apenas 30 realizaram Doppler tecidual e *speckle tracking*.

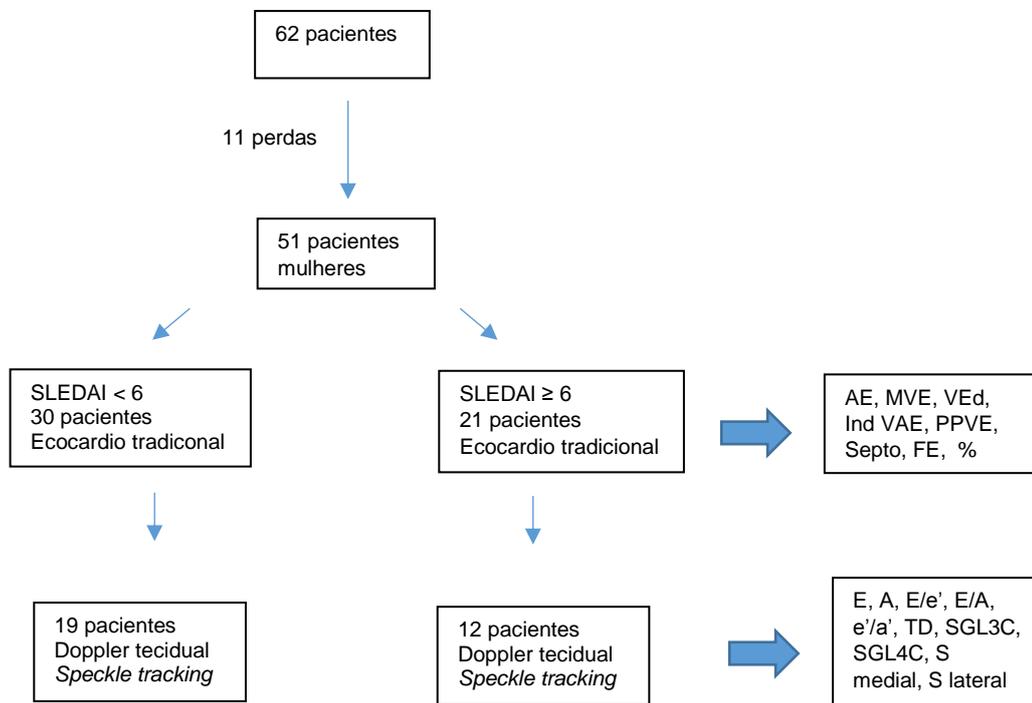


Figura 3. Fluxograma dos pacientes nas etapas do estudo

Todas pacientes eram do sexo feminino, com média de idade de 34,5 anos e média do tempo de diagnóstico do LES de 7,25 anos (Tabela 2). Treze pacientes (25,5%) tiveram internação hospitalar por motivo de atividade do LES nos últimos 12 meses.

Apenas 3 pacientes apresentaram anticoagulante lúpico positivo sendo que 1 paciente tinha diagnóstico prévio de síndrome antifosfolípide. Em relação às comorbidades, 12 (23,5%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 6 (11,8%) apresentavam dislipidemia. Nenhuma paciente tinha diagnóstico prévio de diabetes.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	34,6	10,1	34,0	19,0	64,0
IMC (kg/m ²)	25,1	5,1	24,1	16,9	44,0
Tempo de doença (anos)	7,3	5,1	7,0	0,1	19,0
SLEDAI	5,8	5,4	4,0	0	24,0
SLICC	0,6	0	0	0	4,0
C3 (mg/dl)	98,5	32,5	98,5	12,6	165,0
C4 (mg/dl)	16,4	10,0	13,8	1,8	44,0
Vitamina D (ng/ml)	33,6	12,0	32,0	16,0	80,2
Glicemia de jejum (mg/dl)	82,4	10,5	82,0	62,0	115,0
CT (mg/dl)	167,6	41,2	159,0	86,0	268,0
LDL (mg/dl)	94,2	30,7	95,0	43,0	172,0
HDL (mg/dl)	51,3	17,9	50,0	17,0	103,0
TG (mg/dl)	117,5	55,8	105,5	35,0	263,0
Creatinina (mg/dl)	0,7	0,2	0,7	0,4	1,4
Dose acumulada CFF (g)	4,7	5,2	3,0	0	16,8
Pulso acumulada metil (g)	1,9	2,0	3,0	0	6,0
Dose atual de prednisona (mg/dia)	12,0	15,8	5,0	0	60,0
Tempo de cloroquina (anos)	5,7	4,8	6,0	0	17,0

DP – desvio padrão; IMC – índice de massa corpórea; CT – colesterol total; LDL – lipoproteína de baixa densidade; HDL – lipoproteína de alta densidade ; TG – triglicérides; metil - metilprednisolona

A média de vitamina D plasmática foi de 33,6ng/ml, sendo que 26 pacientes (51%) apresentaram valores maiores que 30, 20 pacientes (39,2%) com insuficiência (valores entre 20 e 30) e 5 pacientes (9,8%) com deficiência (menores que 20). 43,1% dos pacientes estavam em reposição de colecalciferol com doses diárias que variavam entre 400 a 1000u.

As medicações mais frequentemente usadas para tratamento do LES foram a hidroxicloroquina ou cloroquina usadas por 43 pacientes (84,3%), com uma média de 5,7 anos (DP 4,8) de tempo de uso e a prednisona usada por 39 pacientes (76,5%) e média de dose diária de 12mg (DP 15,8) (Tabela 2). Apenas uma paciente tinha diagnóstico de retinopatia por cloroquina.

As medicações imunossupressoras foram usadas mais frequentemente em combinação dupla e tripla, 21(41,2%) e 22 (43,1%) respectivamente. A monoterapia estava sendo utilizada apenas em 7 pacientes (13,7%). Oito pacientes (15,7%), todos com SLEDAI \geq 6 estavam em vigência de pulsoterapia com ciclofosfamida (Tabela 3).

As medicações, inibidor de recaptção de angiotensina (IECA) e bloqueador do receptor de aldosterona (BRA) estavam sendo usadas em 19 pacientes (37,2%), sendo que 12 para tratamento anti-hipertensivo e 7 com objetivo de redução da proteinúria.

Tabela 3 - Medicações e esquemas de imunossupressão utilizados nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variável	N	%
Frequência de uso das medicações		
Prednisona	39	76,5
Hidroxicloroquina	32	62,7
Azatioprina	19	37,2
IECA/BRA	19	37,2
Cloroquina	11	21,6
Ciclofosfamida	8	15,7
Estatina	6	11,8
Micofenolato de mofetila	6	11,8
Ciclosporina	1	2,0
Esquemas de imunossupressão		
Pred + HCQ/CQ	10	19,6
Pred + HCQ/CQ + Azatioprina	10	19,6
Pred + HCQ/CQ + Ciclofosfamida	8	15,7

Variável	Conclusão	
	N	%
HCQ/CQ + Azatioprina	5	9,8
CQ/HCQ (monoterapia)	4	7,8
Prednisona (monoterapia)	3	5,9
Pred + HCQ/CQ + Micofenolato	3	5,9
Pred + Azatioprina	3	5,9
Pred + Micofenolato	2	3,9
HCQ/CQ + Micofenolato	1	2,0
Pred + HCQ/CQ + Ciclosporina	1	2,0
Sem medicação	1	2,0

IECA – inibidor de conversor de angiotensina; BRA – bloqueador do receptor de angiotensina;
HCQ – hidroxicloroquina; CQ – cloroquina; Pred - prednisona

A principal manifestação dos pacientes em atividade de doença foi consumo de complemento (49,1%), elevação de anti DNA (43,1%) e hematúria (25,5%) (Tabela 4). Dos 51 pacientes, 6 (11,8%) apresentaram SLEDAI igual 0, 24 (45,1%) estavam em atividade leve (SLEDAI entre 1 e 5), 10 (19,6%) pacientes estavam em atividade moderada (SLEDAI 6-10) e 11 (21,6%) em atividade alta (SLEDAI > 10). Sobre o índice de dano de doença SLICC, que avalia o acúmulo de danos nos pacientes, 18 (35%) possuíam escore maior que zero, ou seja, apresentavam lesões tardias irreversíveis ocasionadas pelo LES.

Tabela 4 - Prevalência da ocorrência das variáveis que compõem o SLEDAI

Variáveis	N	%
Hipocomplementenemia	25	49
Anti dna	22	43,1
Hematúria	13	25,5
Alopécia	12	23,5
Piúria	8	15,7
Erupção cutânea	8	15,7
Artrite	7	13,7
Proteinúria de 24hs >500	6	11,8
Úlcera mucosa	6	11,8
Leucopenia	6	11,8
Plaquetopenia	2	3,9
Sedimento urinário	2	3,9
Distúrbio visual	2	3,9
Psicose	1	2,0
Nervo craniano	1	2,0
Cefaleia	1	2,0
Pleurite	1	2,0
Convulsão	0	0
Síndrome cerebral	0	0
AVC	0	0
Vasculite	0	0
Miosite	0	0
Pericardite	0	0
Febre	0	0

4.2 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS GRUPOS COM SLEDAI < 6 E SLEDAI ≥ 6

4.2.1 Parâmetros clínicos

Na comparação entre grupos, não houve diferença estatística em relação a idade. Houve diferença significativa entre o perfil metabólico dos grupos, o grupo com

SLEDAI ≥ 6 apresentou maiores níveis médios de CT, LDL e HDL, porém não houve diferença em relação ao IMC, glicemia de jejum e prevalência de HAS (Tabela 5).

Tabela 5 - Características clínicas de pacientes com LES com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
Idade (anos)	37,20 \pm 10,33	31,67 \pm 9,05	0,0534
IMC (Kg/m ²)	25,16 \pm 4,63	25,34 \pm 6,12	0,6231
Tempo de doença (anos)	7,99 \pm 4,89	7,03 \pm 6,28	0,5403
SLICC	-	-	0,1510
0	17 (56,67)	16 (76,19)	-
> 0	13 (43,33)	5 (23,81)	-
Internação nos últimos 12 meses (%)	4 (13,33)	9 (42,86)	0,0173
Vitamina D (ng/ml)	32,92 \pm 10,45	34,63 \pm 14,41	0,6254
Anticoagulante lúpico (%)	2 (6,90)	1 (4,76)	1,0000
HAS (%)	8 (26,67)	4 (19,05)	0,7391
PAS (mmHg)	117,33 \pm 14,61	122,19 \pm 18,64	0,3022
PAD (mmHg)	75,17 \pm 9,69	79,67 \pm 13,16	0,1656
C3 (mg/dl)	101,18 \pm 31,57	91,23 \pm 34,29	0,3007
C4 (mg/dl)	15,51 \pm 8,55	16,70 \pm 12,18	0,6873
PCR (mg/dl)	1,23 \pm 1,77	0,80 \pm 0,85	0,5864
Glicemia de jejum (mg/dl)	89,52 \pm 24,10	78,70 \pm 9,10	0,0556
CT (mg/dl)	153,67 \pm 29,82	194,20 \pm 52,86	0,0043
LDL (mg/dl)	83,83 \pm 21,66	115,47 \pm 40,52	0,0045
HDL (mg/dl)	46,52 \pm 14,99	58,35 \pm 19,61	0,0207
TG (mg/dl)	115,60 \pm 51,92	121,80 \pm 60,40	0,7001
Creatinina (mg/dl)	0,72 \pm 0,19	0,74 \pm 0,19	0,7365

* Valores expressos em média \pm desvio padrão ou frequência (%)

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney e Qui-quadrado ou Exato de Fisher

IMC – índice de massa corpórea; HAS – Hipertensão arterial sistêmica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PCR – proteína c reativa; CT – colesterol total; LDL – lipoproteína de baixa densidade; HDL – lipoproteína de alta densidade ; TG – triglicérides,

O valor médio da dose diária atual de prednisona também foi significativamente maior em paciente com SLEDAI ≥ 6 ($p = 0,0016$), assim como internação nos últimos 12 meses ($p=0,0173$) e dose cumulativa de pulsoterapia com metilprednisolona ($p=0,008$). Esses parâmetros indicam maior gravidade de doença no grupo com SLEDAI ≥ 6 , porém não foi encontrado prevalência maior estatisticamente significativa de SLICC >0 ($p=0,1510$) nesses pacientes, embora houvesse uma diferença numérica expressiva para pacientes com SLEDAI < 6 , 43,3% versus 23,8 (Tabela 6).

O grupo de pacientes com SLEDAI < 6 apresentou maior tempo médio de uso de cloroquina ou hidroxicloroquina ($p= 0,0309$). Os pacientes estavam em uso de doses diárias de hidroxicloroquina e cloroquina recomendadas para menor risco de maculopatia (6,5mg/kg e 3mg/kg respectivamente⁴⁸) e não houve diferença na média das doses entre os grupos. Não foi possível realizar a comparação entre os grupos para dose de cloroquina pois apenas 2 pacientes estavam em uso no grupo de SLEDAI > 6 . Para as outras medidas clínicas os valores médios e a porcentagem não diferiram entre os pacientes com relação ao SLEDAI. Não houve diferença dos níveis de vitamina D entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 6 - Medicações utilizadas em pacientes com LES com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
Dose acumulativa de Metilprednisolona (g)	1,30 \pm 1,70	2,85 \pm 2,06	0,008
Dose atual de prednisona (mg/dia)	6,75 \pm 10,15	23,33 \pm 25,74	0,0016
CFF dose Cumulativa (g)	5,38 \pm 5,44	4,11 \pm 5,07	0,5473
Azatioprina n(%)	13 (44,83)	6 (28,57)	0,2425
Micofenolato de mofetila n(%)	5 (16,67)	1 (4,76)	0,3806
Tempo de uso CQ/HCCQ (anos)	6,60 \pm 4,33	4,34 \pm 5,18	0,0309
IECA/BRA n(%)	11 (36,67)	8 (38,09)	0,9173
Estatina n(%)	28 (93,33)	17 (80,95)	0,2144
CQ/Kg	2,67 \pm 0,99	2,44 \pm 0,55	-
HCCQ/Kg	6,24 \pm 1,46	6,15 \pm 1,58	0,8710

* Valores expressos em média \pm desvio padrão ou frequência (%)

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney e Qui-quadrado ou Exato de Fisher

CFF – ciclofosfamida IECA/BRA – inibidor da recaptção de angiotensina/ bloqueador do receptor de angiotensina;

n – número de pacientes; CQ – Cloroquina; HCCQ – hidroxicloroquina

4.2.2 Parâmetros ecocardiográficos

Os pacientes em atividade moderada a grave de doença, SLEDAI ≥ 6 , apresentaram maior média de massa de VE ($p = 0,0156$), espessura de septo ventricular ($p = 0,0106$) e parede posterior de VE ($p = 0,0273$). Essas medidas estão relacionadas à hipertrofia ventricular esquerda (Tabela 7).

Tabela 7 - Medidas ecocardiográficas morfológicas dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
AE/SC mm/m ²	19,19 \pm 2,30	18,40 \pm 2,11	0,2242
Ind VAE ml/m ²	19,41 \pm 6,98	15,76 \pm 5,62	0,0784
MVE/SC g/m ²	70,43 \pm 15,45	88,27 \pm 35,18	0,0156
VEd/SC mm/m ²	28,00 \pm 3,11	28,66 \pm 2,96	0,3547
Septo/SC mm/m ²	4,66 \pm 0,56	5,19 \pm 0,82	0,0106
PPVE/SC mm/m ²	4,64 \pm 0,56	5,03 \pm 0,62	0,0273

* Valores expressos em média \pm desvio padrão

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney

SC – superfície corpórea; AE – átrio esquerdo; MVE – massa ventricular esquerda; VEd - volume diastólico do ventrículo esquerdo; PPVE – parede posterior do ventrículo esquerdo;

Em relação às medidas ecocardiográficas relacionadas a função sistólica e diastólica do VE não houve diferença estatística entre os grupos (Tabela 8 e 9).

Tabela 8 - Medidas ecocardiográficas para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
FE (%)	69,03±7,37	71,34±8,00	0,2973
Encurtamento (%)	39,11±6,18	41,31±7,75	0,2698
s anel medial (cm/s)	10,02±2,39	10,78±1,84	0,1739
s anel lateral (cm/s)	10,90±2,38	11,86±4,37	0,5975
SGL4C	13,76±4,32	12,51±3,10	0,3951
SGL3C	10,82±4,81	11,48±4,22	0,7035

* Valores expressos em média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney

SGL4C – Strain global longitudinal 4 câmaras; SGL3C – Strain global longitudinal 3 câmaras; s – velocidade da onda sistólica no anel mitral

Tabela 9 - Medidas ecocardiográficas para função diastólica do ventrículo esquerdo dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta de doença

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
TD mitral (ms)	167,06±34,74	157,87±92,81	0,8800
E mitral (cm/s)	85,23±16,74	80,34±15,54	0,4228
E/A mitral	1,43±0,41	1,40±0,68	0,2014
e'/a' mitral anel medial	1,28±0,47	1,19±0,46	0,6132
E/e' mitral anel medial	6,78±1,76	6,63±1,46	0,8086

* Valores expressos em média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney

TD – tempo de desaceleração da onda E;

Na comparação entre os grupos para a função diastólica do ventrículo direito, houve uma significância estatística para as relações E/e' tricúspide e e'/a' tricúspide. A relação E/e', que está diretamente relacionada com a pressão de enchimento do ventrículo, apresentou maior média (p=0,0349) no grupo com SLEDAI ≥ 6. A relação e'/a' no grupo com SLEDAI ≥ 6 apresentou menor média com significância (p=0,0372).

Tabela 10 - Medidas ecocardiográficas para função diastólica do ventrículo direito dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico com remissão e baixa atividade versus atividade moderada e alta

Variáveis*	SLEDAI		p-valor#
	< 6	≥ 6	
TD tricúspide (ms)	197,29±69,04	164,09±33,10	0,3015
E tricúspide (cm/s)	54,66±10,17	64,51±15,22	0,0650
E/A tricúspide	1,44±0,51	1,53±0,55	0,6671
E/e' tricúspide	3,81±1,20	5,18±1,72	0,0349
e'/a' tricúspide	1,28±0,51	0,91±0,32	0,0372

* Valores expressos em média ± desvio padrão

p-valor calculado pelo teste t de Student ou Mann Whitney

TD – tempo de desaceleração da onda E;

4.3 ANÁLISE MULTIVARIADA

Foi realizada análise multivariada para pesquisar a correlação entre anormalidades ecocardiográficas com variáveis clínicas independentes associadas ao LES. No modelo utilizado, as variáveis foram idade, HAS, PCR, LDL, TG, HDL, C3, C4, dose atual de prednisona, dose cumulativa de ciclofosfamida, uso prévio de pulsoterapia com metilprednisolona, tempo de uso de cloroquina, vitamina D, tempo de doença, proteinúria 24hs > 500mg, SLEDAI e SLICC. O modelo utilizado foi o método *backward stepwise*, cada variável não significativa vai sendo eliminada do modelo, permanecendo ao final da análise apenas as variáveis com significância estatística. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

A massa de VE (MVE/SC) apresentou associação positiva com idade ($p=0,0160$), dose atual diária de prednisona ($p=0,0009$) e tempo de uso de cloroquina ($p=0,0026$) com $r^2=0,3625$. Essa relação, expressa pelo β , quer dizer que a cada aumento de 1mg/dia de prednisona há um aumento de 0,88mm na MVE/SC, dentro da amostra. Da mesma forma, a cada ano de uso de cloroquina há um aumento de 2,86 g/m² na massa ventricular (Tabela 11).

Apesar da massa de VE ter sido significativamente maior no grupo com SLEDAI ≥ 6 , na análise multivariada o SLEDAI não apresentou significância estatística e foi retirado do modelo. Porém, houve associação inversa com o C4, que na atividade de doença apresenta redução dos seus níveis devido à formação de imunocomplexos (Tabela 11).

Tabela 11 - Fatores relacionados a variação da massa ventricular esquerda/ superfície corpórea com significância estatística na análise multivariada

Variáveis	β	IC	p-valor
Idade (anos)	0,97	0,19; 1,74	0,0160
Dose atual prednisona (mg/dia)	0,88	0,39; 1,37	0,0009
Tempo de DCQ/HCQ (anos)	2,86	1,06; 4,65	0,0026
Nível de C4	-1,04	-1,95;- 0,13	0,0258

r^2 0,3625

DCQ – difosfato de cloroquina; HCQ – Hidroxicloroquina

Aplicando a análise multivariada para outros parâmetros morfológicos relacionados à hipertrofia ventricular não encontramos associação positiva com cloroquina, porém dose atual de prednisona se manteve associada positivamente e com significância estatística.

Para a espessura do septo interventricular houve associação positiva com Idade ($p < 0,0001$), dose atual de prednisona ($p < 0,0001$), SLEDAI ($p = 0,02$), SLICC (0,0093) e ter realizado pulso com metilprednisolona ($p = 0,0062$), com r^2 de 0,6983 (Tabela 12).

Tabela 12 - Fatores relacionados a variação da espessura do septo/superfície corpórea com significância estatística na análise multivariada

Variáveis	β	IC	p-valor
Idade (anos)	0,03	0,02; 0,05	< 0,0001
Dose atual diária da Prednisona (mg/dia)	0,02	0,01; 0,03	< 0,0001
Pulsoterapia com Metilprednisolona (g)	0,43	0,13; 0,73	0,0062
SLEDAI	0,03	0,01; 0,06	0,0238
SLICC (>0 x =0)	0,41	0,11; 0,71	0,0093

R² 0,6983

Na modelo de análise para parede posterior de VE (PPVE/SC) a dose atual de prednisona também se manteve associada positivamente ($p=0,0084$) com maior significância que a HAS ($p=0,0315$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Fatores relacionados a variação da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo/ superfície corpórea na análise multivariada.

Variáveis	β	IC	p-valor
HAS (presente x ausente)	0,46	0,04; 0,87	0,0315
Dose atual diária de prednisona(mg/dia)	0,01	0,00; 0,03	0,0084

R² 0,2667

A relação e'/a' tricúspide apresentou associação negativa com SLEDAI ($p=0,0061$) e idade ($p=0,0264$) com $r^2=0,48$, o que confirma os achados da comparação entre os grupos (Tabela 14). No modelo para E/e' tricúspide não houve significância estatística com nenhuma variável.

Tabela 14 - Fatores relacionados ao Lúpus Eritematoso Sistêmico e e'/a' tricúspide na análise multivariada

Variáveis	B	IC	p-valor
Idade	-0,02	-0,05; -0,00	0,0264
Sledai	-0,04	-0,08; -0,01	0,0061

R² 0,4826

Não houve associação entre os parâmetros ecocardiográficos e os níveis de vitamina D. Também não houve significância na análise multivariada dos parâmetros clínicos com as variáveis ecocardiográficas adquiridas por meio do *speckle tracking*.

5.0 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou a correlação entre parâmetros ecocardiográficos e os níveis de vitamina D. Há poucos estudos que avaliam a influência da vitamina D na doença cardiovascular no LES, e a maioria estudou a relação da deficiência da vitamina D na aterosclerose subclínica. Alguns estudos transversais encontraram associação inversa entre níveis de vitamina D e achados de aterosclerose subclínica e complacência arterial ⁴⁹⁻⁵¹, mas o estudo de maior relevância foi ensaio clínico APPLE, longitudinal, randomizado, duplo cego, que identificou relação inversa do nível da vitamina D no efeito da atorvastatina na progressão da espessura da média-íntima carotídea e com elevação de PCRu^{52,53}. Em nosso estudo não houve diferença dos níveis de vitamina D entre os grupos com diferentes níveis de atividade de doença e não foi identificado associação dos níveis de vitamina D com os parâmetros ecocardiográficos.

A prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D encontrada em nosso estudo foi de 39,2% e 9,8% respectivamente, valor semelhante com o encontrado por um estudo com pacientes lúpicos do Rio de Janeiro, 37,7% e 8,2%³⁹ e abaixo dos níveis reportados em trabalhos internacionais que variam de 65 a 75%⁵⁴⁻⁵⁶. Vale ressaltar que a diferença entre o resultado encontrado e as prevalências de estudos internacionais pode estar relacionada com a maior exposição a raios ultra violeta, devido à localização do Brasil próximo aos trópicos, a suplementação de vitamina D (400 a 1000u/dia) estava sendo realizada em 43,13% pacientes e foram excluídos pacientes com insuficiência renal (creatinina acima de 1,5), fator de risco conhecido para deficiência de vitamina D.

Vários estudos transversais identificaram hipertrofia ventricular esquerda em pacientes lúpicos ⁵⁷⁻⁶². Em uma metanálise foi identificado maior prevalência de aumento da massa de VE em lúpicos comparados a controle ($p=0,0002$)¹⁴. No presente estudo houve diferença estatística com maior MVE ($p=0,0156$), espessura de septo interventricular ($p=0,0106$) e parede posterior de VE ($p=0,0273$) no grupo de pacientes com maior escore de atividade de doença. Esses parâmetros envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda apresentaram associação positiva com a dose diária de prednisona na análise multivariada. Sabe-se que os corticosteroides atuam no sistema cardiovascular ocasionando elevação da pressão arterial, com uma

incidência, quando em altas doses por mais de 3 meses, de até 9%, também há um aumento no risco de 2 a 4 vezes de doença coronariana, doença isquêmica, insuficiência cardíaca e morte súbita⁶³. Existe alguns relatos na literatura, com avaliação ecocardiográfica, de hipertrofia ventricular reversível em recém-nascidos após uso de dexametasona⁶⁴, e um relato de uma paciente com Síndrome de Sjogren que apresentou hipertrofia ventricular sintomática reversível após dose alta de prednisona⁶⁵. Na década de 80 vários trabalhos em modelos animais também comprovaram a ocorrência de hipertrofia ventricular reversível induzida por corticosteroides⁶⁶. O mecanismo para a hipertrofia ventricular reversível ainda é desconhecido mas pode ser uma hipótese para o achado do nosso estudo. Em modelos animais foi identificado dois receptores para glicocorticoide e mineralocorticoide nos cardiomiócitos, eles variam sua expressão no decorrer da vida e regulam o balanço entre proliferação (hiperplasia) no período neonatal e o crescimento do cardiomiócito (hipertrofia) na fase adulta. O receptor de glicocorticoide está envolvido no processo inflamatório e remodelagem após lesão do miocárdio porém ainda é incerta sua ação em patologias miocárdicas específicas⁶⁷.

Vários estudos transversais identificaram hipertrofia ventricular em pacientes lúpicos⁵⁷⁻⁶² e encontraram relação direta com SLICC, SLEDAI, HAS, DM, IMC, PCR ultra sensível e tempo de doença. Nesses trabalhos, não foi encontrado relação com o uso de prednisona, porém não há referência, na descrição dos estudos, de introdução da variável dose diária de prednisona nos modelos de análise multivariada. Além disso, nosso estudo se diferencia dos demais por características na amostra, há uma menor média de idade 34 anos, maior média de SLEDAI 5,8 e maior média diária de uso de prednisona de 12mg em comparação aos outros estudos^{57-60,68-70}. Muitos estudos também não excluíram tabagistas^{57-59,68} ao contrário do nosso estudo em que o tabagismo foi considerado critério de exclusão.

Vários fatores podem contribuir para alterações morfofuncionais cardíacas no LES, a hipertrofia ventricular não foi relacionada com o uso de prednisona em outros estudos, porém esse fator deve ser levado em consideração. Em metanálise com 17187 pacientes, média de idade de 39 anos, o uso de corticosteroides foi considerado preditor de eventos cardiovasculares no LES com OR de 2,4 (1.03-5.88)⁷. Em nosso estudo, o grupo com SLEDAI ≥ 6 apresentou maior MVE, PPVE e Septo, porém na análise multivariada o SLEDAI só foi significativo para a espessura do Septo. Nos três modelos para as variáveis independentes PPVE, MVE e septo, a prednisona foi

significante e com o menor p (0,0084; 0,0009; <0,0001) em relação as outras variáveis.

Não há na literatura estudos com desenhos para avaliar o efeito do uso de altas doses de corticosteroides na morfologia e função cardíaca. Pode-se questionar se esse aumento da MVE, septo e PPVE são transitórios, se após redução da dose diária da prednisona haveria uma redução desses parâmetros. Estudos longitudinais são necessários para a determinar o efeito da prednisona na morfologia e função cardíaca.

Outro resultado que chama atenção é em relação ao tempo de uso da cloroquina, que apresentou associação positiva significativa com a massa ventricular esquerda ($p=0,0026$). A cloroquina é uma medicação com comprovados benefícios no LES: reduz reativação da doença, poupa uso de altas doses de corticosteroides, reduz acúmulo de dano, melhora perfil metabólico e previne efeitos pró-trombóticos de anticorpos antifosfolípidos^{71,72}. Apesar dos benefícios da medicação, com uso prolongado pode ocorrer depósito em vários tecidos, inclusive no miocárdio. Não há como estimar a incidência de dano cardíaco pela cloroquina devido à dificuldade do diagnóstico e devido à falta de estudos sistemáticos. O diagnóstico da cardiomiopatia causada pela cloroquina só é possível com biópsia do miocárdio, que demonstra acúmulo da substância no citoplasma com achados de corpos curvilíneos, mielinóides e grandes lisossomas secundários, que dá uma aparência de hipertrofia e desorganização da arquitetura das miofibrilas. Há alguns relatos de ressonância miocárdica que detecta retardo na captação do gadolínio em regiões de não distribuição coronariana que sugere o diagnóstico, porém com baixa especificidade. Já foram identificados fatores de risco relacionados a cardiotoxicidade da cloroquina: sexo feminino, maior idade, uso por mais de 10 anos, maior dose diária por Kg, doença cardíaca pré-existente, insuficiência renal⁷². Porém, não há preditores para cardiopatia detectados por exames de imagem e laboratoriais que auxiliariam o reumatologista a decidir sobre a suspensão da medicação.

Há vários relatos na literatura de miocardiopatia por cloroquina com achados de hipertrofia biventricular, bloqueios de condução, insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia restritiva e miocardiopatia hipertrófica e na maioria dos relatos não houve melhora após suspensão da medicação^{73,74}. As alterações ecocardiográficas mais comuns são a miocardiopatia hipertrófica biventricular acompanhada de padrão anormal da parede ventricular⁷⁵. Em modelos murinos com hipertrofia ventricular por aumento de pressões de enchimento, após exposição com altas doses de cloroquina

apresentaram redução da massa ventricular porém com comprometimento do relaxamento e contratilidade do miocárdio avaliados por ecocardiograma. Houve indução de disfunção lisossomal, redução da ação antioxidante mitocondrial com aumento do estresse oxidativo e da apoptose dos cardiomiócitos.⁷⁶

Nos estudos ecocardiográficos que avaliaram alterações morfofuncionais no LES, já citados anteriormente, não foi considerado nas análises o tempo de uso de cloroquina dos pacientes^{57-60,68,69}. Já em nosso estudo, houve associação positiva significativa e independente entre o tempo de uso de cloroquina e a massa ventricular esquerda ($p=0,0026$), com $r^2=0,3625$. Essa relação expressa pelo β , quer dizer que a cada ano de uso de cloroquina há um aumento de 2,86 g na MVE. O grupo em baixa atividade e remissão de doença (SLEDAI < 6) apresentou maior tempo de uso de cloroquina ($p=0,0309$), a média de tempo de uso da medicação foi de 5,69 anos e 84,32% das pacientes da amostra estavam em uso de hidroxicloroquina ou cloroquina. Vale ressaltar que as pacientes não estavam em uso de doses maiores das recomendadas pra redução do risco de maculopatia⁴⁸ e que apenas uma paciente apresentava maculopatia por cloroquina documentada.

São necessários estudos longitudinais para tentar estabelecer achados ecocardiográficos subclínicos, associados ao depósito de cloroquina, que auxiliem na definição do melhor momento para suspender a medicação e evitar desfechos cardiovasculares desfavoráveis.

Poucos estudos avaliaram a função sistólica e diastólica do ventrículo direito. YU e Li et al encontraram dilatação de átrio direito, alteração estrutural que pode estar relacionada à disfunção diastólica²⁰; Giunta et al identificaram menores parâmetros sistólicos de VD (onda s) e menores parâmetros diastólicos para o ânulo tricúspide²¹. Paran et al identificaram menores valores da relação E/A para VE e VD com relação direta com os pacientes com Síndrome do anticorpo antifosfolípídeo²². Elnady et al identificaram menor e' , a' e relação e'/a' nos pacientes lúpicos em relação aos controles. Encontraram ainda um maior comprometimento da disfunção diastólica naqueles com mais de 10 anos de doença²³. Tektonidou et al mostraram um padrão anormal da função diastólica, em uma coorte com 179 pacientes, principalmente em VD e especialmente em indivíduos com anticorpos antifosfolípídeos positivos²⁴. Os trabalhos citados mostram o comprometimento da função ventricular direita e nosso estudo confirma esses achados. Na comparação entre os grupos para a função diastólica do VD, houve uma significância estatística para as relações E/ e' tricúspide

e e'/a' tricúspide. A relação E/e' apresentou maior média no grupo com SLEDAI ≥ 6 , $3,81 \pm 1,20$ versus $5,18 \pm 1,72$ ($p=0,0349$), o que reflete maiores pressões de enchimento no VD durante atividade de doença. A relação e'/a' no grupo com SLEDAI ≥ 6 apresentou menor média, $1,28 \pm 0,51$ versus $0,91 \pm 0,32$, com significância ($p=0,0372$). A relação e'/a' tricúspide apresentou associação negativa com SLEDAI ($p=0,0061$) e idade ($p=0,0264$) com $r^2=0,48$, o que confirma os achados da comparação entre os grupos. Nos estudos prévios citados a relação e'/a' se encontrava menor em pacientes com maior tempo de doença e naqueles com anticorpos antifosfolípides positivos. No nosso estudo tivemos o número reduzido (3 pacientes) com anticorpos positivos para fazer inferências.

Ao contrário dos resultados relacionados ao VD, não houve diferença estatística para os parâmetros da função sistólica e diastólica do VE, o que pode refletir maior suscetibilidade do VD às alterações da atividade de doença. O comprometimento da microvasculatura pode afetar mais o VD por possuir menor massa muscular. O estado pró-trombótico, com a positividade dos anticorpos antifosfolípides, e a hipertensão pulmonar também podem ser mecanismos envolvidos.

O *speckle tracking* é uma técnica que tem se mostrado promissora por ter valor prognóstico quando a fração de ejeção é normal ou próxima do normal em alterações subclínicas²⁷. Poucos estudos avaliaram a função cardíaca em pacientes com LES. Huang et al encontraram menores valores de strain global longitudinal (SGL) em lúpicos em comparação aos controles e houve associação inversa com SLEDAI⁴¹. Dedeoglu et al em um estudo longitudinal estudaram pacientes com LES juvenil recém diagnosticados e identificaram redução do SGL em relação aos controles. Os pacientes que apresentavam SLEDAI > 8 na ocasião do diagnóstico e que após o tratamento mantinham atividade de doença com SLEDAI > 4 , mantiveram menores níveis de SGL em comparação ao grupo de pacientes que entravam em remissão⁷⁷. Apesar do *speckle tracking* se mostrar mais sensível para detectar anormalidades subclínicas, em nosso estudo não houve diferença significativa entre os grupos para os parâmetros SGL quatro e três câmaras e nem correlação com parâmetros clínicos na análise multivariada. A falta de achados pode ser explicada pelo reduzido número de 31 pacientes que realizaram o exame.

Esse estudo apresenta limitações pois é um estudo transversal com uma pequena amostra de pacientes, realizada em um único centro de referência. Durante

a coleta houve uma grande perda de pacientes devido às dificuldades financeiras e de locomoção dos pacientes e não foi alcançado o número necessário da amostra para resultados com o método *speckle tracking*. As hipóteses aqui levantadas devem ser confirmadas por estudos longitudinais prospectivos.

6.0 CONCLUSÃO

As pacientes com atividade de doença moderada a alta apresentaram maiores valores de parâmetros ecocardiográficos relacionados a hipertrofia ventricular esquerda: massa ventricular esquerda, espessura da parede posterior de ventrículo esquerdo e septo interventricular. Há uma associação positiva desses parâmetros com o uso diário de maiores doses de prednisona. A cloroquina foi preditora de maior massa ventricular esquerda.

A atividade de doença também apresentou relação com disfunção diastólica de ventrículo direito. Pacientes com maior SLEDAI apresentaram maior E/e' e menor relação e'/a' tricúspide.

A prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D encontrada nesse estudo foi de 39,2% e 9,8% respectivamente e não houve correlação com parâmetros ecocardiográficos.

REFERÊNCIAS

1. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet Core Clin Collect* 2007;369(9561):587–96.
2. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA OM. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60(2):221–5.
3. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(4):214–23.
4. Nieves CEF, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus : an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(21):1–7.
5. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and Cardiovascular Burden of Systemic Lupus Erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol* 2014;41(4):680–7.
6. Iaccarino L, Bettio S, Zen M, et al. Premature coronary heart disease in SLE: can we prevent progression? *Lupus* 2013;22(2013):1232–42.
7. Ballocca F, D’Ascenzo F, Claudio Moretti, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(11):1435–41.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2331–7.
9. Urowitz MB, Ibañez D, Su J, Gladman DD, Urowitz MB. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2016;43:1-5.
10. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000;9(3):170–5.
11. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. The role of the immune system in atherosclerosis: molecules, mechanisms and implications for management of

- cardiovascular risk and disease in patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013;8(4):214–23.
12. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhão H, Canas da Silva J, Fonseca JE, Gil V. Early Vascular Alterations in SLE and RA Patients-A Step towards Understanding the Associated Cardiovascular Risk. *PLoS One* 2012;7(9):7–12.
 13. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2428–37.
 14. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus : a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2437–48.
 15. Mitter S, Shah S, Thomas JD. E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(11):1451–64.
 16. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
 17. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5(1):1–19.
 18. Chung HT, Huang YL, Yeh KW, Huang JL. Subclinical deterioration of left ventricular function in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(3):263–72.
 19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
 20. Yu XH, Li YN. Echocardiographic abnormalities in a cohort of Chinese patients with systemic lupus erythematosus-a retrospective analysis of eighty-five cases. *J Clin Ultrasound* 2011;39(9):519–26.
 21. 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, echo-Doppler observations and immunological investigation. *Acta Cardiol* 1993;48(2):183–97.
22. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(4):506–10.
 23. Elnady BM, Abdelghafar ASM, Khalik ESA, et al. The implication of tissue Doppler echocardiography and cardiopulmonary exercise in early detection of cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Rheumatol* 2016;3(3):109–17.
 24. Tektonidou MG, Ioannidis JPA, Moysakis I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:43–8.
 25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):107–33.
 26. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25):2751–68.
 27. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1–8.
 28. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis* 2015;241(2):729–40.
 29. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence. *Am Heart J* 2014;167(3):283–91.
 30. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory and Hemostatic Markers and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Placebo-controlled Trial. *J Rheumatol* 2013;40(3):265–72.
 31. Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men.

- Arch Intern Med 2008;168(11):1174–80.
32. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106(7):963–8.
 33. Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2015;88(7):720–55.
 34. Heidari B, Nargesi AA, Hafezi-Nejad N, et al. Assessment of serum 25-hydroxy Vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2015;170(3):573–579.e5.
 35. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(22):2593–603.
 36. Marinho A, Taveira M, Vasconcelos C. Topics on vitamin D in systemic lupus erythematosus : analysis of evidence and critical literature review. *Immunol res* 2017;
 37. Grüber MR, März W, Pilz S, et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;
 38. Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: hope beyond the hype? *Rheumatology* 2016;1–9.
 39. Souto M, Coelho A, Guo C, et al. Vitamin D insufficiency in Brazilian patients with SLE: prevalence, associated factors, and relationship with activity. *Lupus* 2011;20(10):1019–26.
 40. Marc C Hochberg. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725–34.
 41. Huang B-T, Yao H-M, Huang H. Left Ventricular Remodeling and Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Three-Dimensional Speckle Tracking Study. *Echocardiography* 2014;31(9):1085–94.
 42. Cook R, Gladman D, Pericak D, Urowitz M. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease

- activity. 2000;27(8):1892–5.
43. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630–40.
 44. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(3):363–9.
 45. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):233–71.
 46. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072–83.
 47. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):1–11.
 48. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):415–22.
 49. Sabio J, Vargas-Hitos J, Martinez-Bordonado J, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:155–63.
 50. Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci* 2012;344(4):268–73.
 51. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2012;51(3):544–51.
 52. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Mccomsey GA, Schanberg LE. Vitamin D deficiency is common and associated with increased C-reactive

- protein in children and young adults with lupus : an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus substudy. *Lupus Sci Med* 2014;1(1):11-16.
53. Robinson AB, Tangpricha V, Yow E, Gurion R, Schanberg LE, Mccomsey GA. Vitamin D status is a determinant of atorvastatin effect on carotid intima medial thickening progression rate in children with lupus : an Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) substudy. *Lupus Sci Med* 2014;25:1–8.
 54. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006;5(2):114–7.
 55. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li Q-Z, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2008;335(2):99–104.
 56. Ruiz-irastorza G, Egurbide M V, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* 2008;47(6):920–3.
 57. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation* 2007;116(4):419–26.
 58. Shi B, Ni Z, Cai H, et al. High-sensitivity C-reactive protein: an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in patients with lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol* 2010: 1-5.
 59. Buss SJ, Wolf D, Korosoglou G, et al. Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : New Insights from Tissue Doppler and Strain Imaging Myocardial Left Ventricular Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus : New Insights from Tissue Doppler and Strain Imaging. *J Rheumatol* 2010; 37:79-86.
 60. Teixeira ACS, Bonfá E, Herskowictz N, Barbato AJG, Borba EF. Detecção precoce da disfunção diastólica global e regional do ventrículo esquerdo no lúpus eritematoso sistêmico: O papel da ecocardiografia. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(1):16–30.
 61. Chen S, Chang J, Liu W, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:1064–70.

62. Shang Q, Yip GWK, Tam LS, et al. SLICC/ACR damage index independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21(10):1057–62.
63. Oray M, Abusamra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf* 2016;338(1):14–20.
64. Jiang M, Pu J, Shen X, He B. Prednisone induced two-way myocardial development in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep* 2014;2014:10–3.
65. Paech C, Wolf N, Thome U H, et al. Hypertrophic intraventricular flow obstruction after very-low-dose dexamethasone (Minidex) in preterm infants: case presentation and review of the literature. *J Perinatol* 2014;34(3):244–6.
66. Kurowski T, Czerwinski M. Glucocorticoid modulation of cardiac mass and protein. *Med Sci Sport Exerc* 1990;22(3):312–5.
67. Richardson RV, Batchen EJ, Denvir MA, Gray GA, Chapman KE. Cardiac GR and MR: From development to pathology. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27(1):35–43.
68. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001;87(5):663–6.
69. Yip GW-K, Shang Q, Tam L-S, et al. Disease chronicity and activity predict subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Heart* 2009;95(12):980–7.
70. Mirfeizi Z, Poorzand H, Javanbakht A, Khajedaluae M. Relationship Between Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Scores and Subclinical Cardiac Problems. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18(8):1-6.
71. Muniz LF, Pereira RMR, Silva TF, Bonfa E, Borba EF. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: Beneficial effect of antimalarial. *Arthritis Care Res* 2015;67(9):1255–62.
72. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(3):411–9.

73. Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevsky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(4):383–7.
74. Cervera A, Espinosa G, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):301.
75. Tö Nnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35(3):434–42.
76. Chaanine AH, Gordon RE, Nonnenmacher M, Kohlbrenner E, Benard L, Hajjar RJ. High-dose chloroquine is metabolically cardiotoxic by inducing lysosomes and mitochondria dysfunction in a rat model of pressure overload hypertrophy. *Physiol Rep* 2015;3(7):1-17.
77. Dedeoglu R, Şahin S, Koka A, et al. Evaluation of cardiac functions in juvenile systemic lupus erythematosus with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clin Rheumatol* 2016;35(8):1967–75.

APÊNDICE - ARTIGO

Manuscript Number/Número do Artigo: 9062

Version Number/Número da Versão: 1

Title/Título: Doença cardiovascular e vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico

Resume Title/Título Reduzido: Doença cardiovascular e vitamina D no LES

Keywords/Palavras-Chave: Vitamina D;Lúpus Eritematoso Sistêmico;aterosclerose;Anormalidades Cardiovasculares

Abstract/Resumo: A vitamina D se tornou um novo biomarcador a ser estudado na doença cardiovascular devido à identificação de receptores de vitamina D em células do sistema cardiovascular, evidência de envolvimento na aterogênese e associação da sua deficiência com maior incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade geral.

Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam maior prevalência de deficiência de vitamina D devido à restrição à exposição solar e uso crônico de medicações que interferem no metabolismo da vitamina D. Pacientes com LES também evoluem no decorrer da doença com aterogênese precoce, acelerada e maior prevalência de eventos cardiovasculares. Questiona-se a importância da vitamina D no desenvolvimento da aterosclerose precoce e acelerada no LES.

Até o momento há um pequeno número de publicações acerca do tema, com resultados conflitantes. Maiores estudos prospectivos são necessários para que a abordagem da reposição de vitamina D seja adotada na prevenção da aterosclerose e eventos cardiovasculares no LES.

English Title/Título em Inglês: Cardiovascular disease and vitamin D in Systemic Lupus erythematosus

English Resume Title/Título Reduzido em Inglês: Cardiovascular disease, vitamin D and SLE

Keywords in English/Palavras-Chave em Inglês: Lupus Erythematosus, Systemic;atherosclerosis;Vitamin D;Cardiovascular Diseases

Abstract in English/Resumo em Inglês:

Vitamin D has become a new biomarker to be studied in cardiovascular disease due to the identification of vitamin D receptors in cells of the cardiovascular system, evidence of involvement in atherogenesis and association of its deficiency with a higher incidence of cardiovascular events and general mortality.

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a higher prevalence of

ANEXO A – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA**SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HUB**

PESQUISA: Avaliação da disfunção ventricular por *speckle tracking* e vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Nome: _____ Prontuário: _____

Telefone: _____ Email: _____

Endereço: _____

Idade: _____ sexo: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

PA: _____

Tempo de diagnóstico: _____

SLEDAI: _____

SLICC: _____

Internação no último ano? _____

Comorbidades: _____

Manifestações do LES: _____

Medicações: _____

Pulsoterapia com metilprednisolona? Dose atual de Pred? _____

Já fez uso de CFF? Dose cumulativa? _____

Cloroquina: tempo de uso _____ dose atual _____

Exames:

anti – DNA:

vitamina D:

anticoagulante lúpico:

TGO: TGP:

Ureia: Creat:

Glicemia de jejum:

CT: LDL: HDL: TG:

C3: C4:

VHS: PCR:

EAS:

Prot 24hs:

Hmg:

ANEXO B - SLICC

DEFINIÇÃO DOS ESCORES DO SLICC/ACR-DI^(16, 17)

ESCORE	DEFINIÇÃO
	Ocular
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia ou
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.
	Neuropsiquiátrico
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo ou
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento).
1	Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfinteriano retal e urinário).
	Renal
1	Taxa de filtração glomerular < 50%,
1	Proteinúria ≥ 3,5 g/24 horas ou
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).
	Pulmonar
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).
1	<i>Shrinking lung syndrome</i> (radiografia).
1	Fibrose pleural (radiografia).
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.
	Cardiovascular
1	Angina <i>pectoris</i> ou angioplastia.
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).
1	Doença valvular (murmúro diastólico ou sistólico > 3/6).
1	Pericardite por seis meses ou pericardiectomia.
	Vascular periférico
1	Claudicação persistente por seis meses.
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).
1 (2)	Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
	Gastrointestinal
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).
1	Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
1	Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
1	Constricção esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.
	Musculosquelético
1	Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.
1	Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.
1	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.
1 (2)	Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento).
1	Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.
	Dermatológico
1	Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.
1	Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.
1	Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.
	Falência Gonadal Prematura
1	Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade.
	Diabetes
1	Requerendo tratamento e independente deste.
	Malignidade
1 (2)	Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio).

OBSERVAÇÃO - Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercolesterolemia, HAS, terapêutica do LES e outras comorbidades.

ANEXO C - SLEDAI

Nome: _____
 Prontuário: _____ Protocolo: _____

PESO	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8	Convulsão	Início recente. Excluído causas metabólicas, infecciosas ou por drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	S. cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora.
8	Cefaléia lúpica	Cefaléia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	AVC	AVC novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematuria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	Piúria	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção.
4	Proteinúria	>0,5 mg/24hs (independente de início recente ou recorrência)
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopécia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	Baixo complemento	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	Aumento de anti-DNA	>25% do título de anti-DNA ou valor acima do normal para referência do laboratório (>25% <i>biding by Farr assay...</i>)
1	Febre	>38°C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm ³ . Exclui drogas.

SLEDAI
 Score total: /

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Participação no Projeto “Avaliação da disfunção ventricular por *speckle tracking* e vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico”

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do paciente:

Documento de identidade nº: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____.

Endereço: _____

Bairro: _____

Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: DDD(____) _____

As informações abaixo descreverão o protocolo de estudo para o qual você está sendo convidado a participar. O médico pesquisador poderá esclarecer todas as dúvidas que você tiver a respeito do estudo e desta carta.

Por favor, leia cuidadosamente e não deixe de perguntar qualquer coisa que você considerar necessária sobre as informações fornecidas a seguir.

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Avaliação da disfunção ventricular por *speckle tracking* e vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico”.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico e deficiência de vitamina D estão relacionados ao aumento do risco cardiovascular. O objetivo do estudo é avaliar se há relação da função cardíaca com níveis da vitamina D e atividade de doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

A sua participação nesse estudo será em fornecer informações acerca da sua doença, realização do exame ecocardiograma que avaliará o funcionamento do seu coração, exames de sangue que incluirão a dosagem de vitamina D e exames de rotina, já realizados para acompanhamento da sua doença. Você será submetido(a) a procedimentos que não terão custos financeiros para os participantes da pesquisa e são isentos de riscos.

Se em qualquer momento você decidir não participar do protocolo, isto poderá ser feito sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no ambulatório de reumatologia.

Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados confidenciais que identifiquem você pelo nome. Você não será identificado(a) em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo.

Você será informado(a) do resultado dos seus exames e de qualquer descoberta que surja no período do estudo e que seja importante para você.

Você não pagará nem receberá nenhuma quantia para participar dessa pesquisa.

Lembre-se que a participação neste protocolo é voluntária, portanto, você poderá recusar-se a participar ou descontinuar a sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios que você tenha direito.

Fui informado(a) da relevância do estudo tendo em vista que pode contribuir para aprimorar a avaliação cardíaca dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e contribuir para futuras abordagens terapêuticas da reposição da vitamina D.

Fui informado(a) que a minha participação será na autorização para utilizar dados do meu prontuário, dos resultados dos meus exames de sangue e do ecocardiograma a qual serei submetido.

Declaro que li e entendi esta carta e que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Eu concordo voluntariamente em participar deste protocolo.

DATA: ____/____/____.

Assinatura do(a) paciente ou do
representante legal

Assinatura do médico

PESQUISADORES:

Dr. Leopoldo Luiz Santos Neto

Dra Isadora Jochims

ANEXO E – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisaAgrupador.jsf

Público Pesquisador Alterar Meus Dados Isadora Jochims - Pes

tro

Sua sessão ex

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função ventricular e vitamina D em doenças reumáticas autoimunes
Pesquisador Responsável: Isadora Jochims
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 40274414.0.0000.5558
Submetido em: 27/02/2015
Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_386264