

REVISÃO INTEGRATIVA

A PREDISPOSIÇÃO DE DOENÇA CORONARIANA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PREDISPOSITION TO CORONARY DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC INTEGRATIVE

Ana Carolina Barreto dos Santos¹ Clara Araújo Veloso²

1. Graduanda em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte-UniBh, 2023. Belo Horizonte, MG. E-mail, anacarolbds0607@gmail.com
2. Doutora em Biomedicina/Imunologia. IEP-SCM-BH, 2010. Professora adjunta do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG. clara.veloso@prof.unibh.br

* autor para correspondência: Ana Carolina Barreto dos Santos: anacarolbds0607@gmail.com

RESUMO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune e inflamatória crônica, que possui uma predominância e risco significativo de doença cardiovascular (DCV). A patogênese da DCV no LES pode ser relacionada ao efeito colateral direto de medicamentos, em especial, o uso de corticóides. O objetivo desta revisão integrativa foi avaliar a predisposição de doença coronariana de pacientes com LES. Com isso, para responder à questão, foram utilizadas buscas de artigos na base de dados MEDLINE via PubMed, Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS Regional) e Scielo. Foi explorada a interação de propriedades específicas do LES que contribuem para doenças cardiovasculares na população, evidenciando a associação de medicamentos corticosteróides. Para isso, foram selecionados catorze (14) artigos datados entre 2003 e 2023, nos idiomas português e inglês. Além disso, foram discutidos os efeitos diretos e indiretos do uso de medicamentos, outrossim, a combinação e progressão para a decorrência da patologia cardiovascular. Dessa forma, conclui-se que o uso prolongado de corticoides na terapia medicamentosa do LES pode ser considerado um marcador de doença cardiovascular mais grave ao longo do tempo. Entretanto, novos estudos são necessários para avaliar o papel da gravidade da doença e a associação entre a exposição cumulativa a corticosteroides.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Doenças cardiovasculares; Inflamação; Corticoide.

ABSTRACT: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune and inflammatory disease, which has a predominance and significant risk of cardiovascular disease (CVD). The pathogenesis of CVD in SLE may be related to the direct side effect of medications, especially the use of corticosteroids. The objective of this integrative review was to evaluate the predisposition to coronary disease in patients with SLE. Therefore, to answer the question, searches for articles were used in the MEDLINE database via PubMed, Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL Regional) and Scielo. The interaction of specific properties of LES that contribute to cardiovascular diseases in population, highlighting the association of corticosteroid medication. For this, fourteen (14) articles dated between 2003 and 2023 were selected, in Portuguese and English. Furthermore, the direct and indirect effects of the use of medications, as well as the combination and progression of cardiovascular pathology, were discussed. Therefore, it is concluded that the prolonged use of corticosteroids in the drug therapy of SLE can be considered a marker of more serious cardiovascular disease over time. However, further studies are needed to evaluate the role of disease severity and the association between cumulative exposure to corticosteroid.

KEYWORDS: lupus erythematosus systemic; cardiovascular diseases; inflammation; corticosteroid.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune e inflamatória crônica que atinge constantemente diversos órgãos e tem alta prevalência e taxa de mortalidade. Diversos artigos relataram que pacientes com LES possuem uma maior predominância a adquirir doenças cardiovasculares (DCV), tanto pela suscetibilidade genética, quanto pelo efeito colateral de medicamentos (GAO *et al.*, 2022).

O LES é uma doença em que mais de 90% dos pacientes são mulheres. É frequentemente considerada uma doença autoimune prototípica, onde diferentes sistemas orgânicos podem ser afetados devido a reações autoimunes com o próprio tecido, englobando complexos imunes, autoanticorpos e imunidade celular, além da inflamação em geral (NOR *et al.*, 2023).

Os pacientes com LES utilizam como métodos de tratamento da doença alguns medicamentos como: anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, antimaláricos, imunossuppressores, imunoglobulina endovenosa, anticorpos anti-CD20 (anticorpo monoclonal quimérico, que provoca depleção de células B, mediada através da citotoxicidade), além de transplante de medula óssea. O uso de um destes medicamentos, em especial, o corticóide, pode favorecer a doença cardiovascular. Desta forma, pode-se observar que os fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) estão presentes em maior frequência em pacientes com LES quando comparados à população em geral, tendo sua prevalência variando de 15 a 50/100.000 habitantes (TELLES *et al.*, 2007).

As pessoas com lúpus têm maior predominância de apresentar depósitos de lipídios e colesterol nas artérias do corpo e do coração, e consequentemente inflamação na parede dos vasos, com formação de placas calcificadas, sendo conhecido como aterosclerose. Quando isso acontece, as artérias ficam rígidas e duras rapidamente e se tornam mais estreitas. Em alguns casos, pode haver a obstrução ou prejudicar a circulação, tendo como consequência um provável infarto do miocárdio ou uma possível angina (GAO *et al.*, 2022).

As complicações hormonais da patologia do LES podem ser devido à condição inflamatória multissistêmica própria dela ou pela utilização de hormônios exógenos como fármacos na terapia medicamentosa, com importância particular para o efeito dos corticosteroides promovendo variações no perfil lipídico (KLACK; BONFA; BORBA NETO, *et al.*, 2012).

A patogênese da DCV no LES pode levar a uma inflamação sistêmica, tendo, como consequência, sua alteração no perfil lipídico. Assim, pode-se observar como resultante os níveis alterados dos triglicerídeos, colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevados e colesterol de lipoproteína de alta densidade disfuncional que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Ademais, o ambiente inflamatório do plasma no lúpus proporciona disfunção endotelial e lesão vascular, sendo uma das primeiras etapas na progressão da DCV aterosclerótica (REISS *et al.*, 2021).

O Lúpus possui um processo fisiopatológico complexo, no qual sua atividade inflamatória é potencializadora da doença coronariana através de

inflamação sistêmica, disfunção endotelial e predisposição à trombose. O acometimento cardiovascular no LES não é critério diagnóstico, sendo considerado somente como dano já estabelecido em longo prazo de métodos de tratamento da doença (MOCARZEL *et al.*, 2015).

O envolvimento cardíaco em pacientes com LES pode impactar negativamente todos os componentes do sistema cardiovascular e do coração, incluindo o pericárdio, sistema de condução, miocárdio, válvulas e artérias coronárias, e está associado ao aumento da morbidade e mortalidade (NOR *et al.*, 2023).

A percepção do dano cardíaco subclínico é fundamental para interromper o ciclo de agressão miocárdica e evitar progressão de doença cardíaca (FREIRE *et al.*, 2006).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a predisposição da doença coronariana de pacientes com LES.

2 . METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura para avaliar a predisposição da doença coronariana de pacientes com LES.

Para responder à questão foram utilizadas buscas na base de dados MEDLINE via PubMed, Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS Regional) e Scielo, por suas credibilidades e impactos na comunidade científica, entre os períodos de 15 de setembro a 25 de outubro de 2023.

Utilizou-se os termos do MeSH (Medical Subject Headings) na língua inglesa: “lupus”, “cardiovascular diseases” e “corticosteroid” em títulos e resumos. Já na língua portuguesa, foram utilizados os descritores

“lúpus”, doenças cardiovasculares” e corticoides”. Para as combinações foi utilizado o operador booleano “and”.

O quadro 1 demonstra a relação entre os descritores utilizados na busca dos artigos em cada base de dados.

Quadro 1: Relação entre descritores encontrados em cada base de dados pesquisada.

Base de Dados	Descritores
PubMed	Lupus e doenças cardiovasculares e corticoides
BVS	Lúpus e doenças cardiovasculares e corticoides
Scielo	Lúpus e doenças cardiovasculares; Lúpus e corticoides

Fonte: Autoria própria

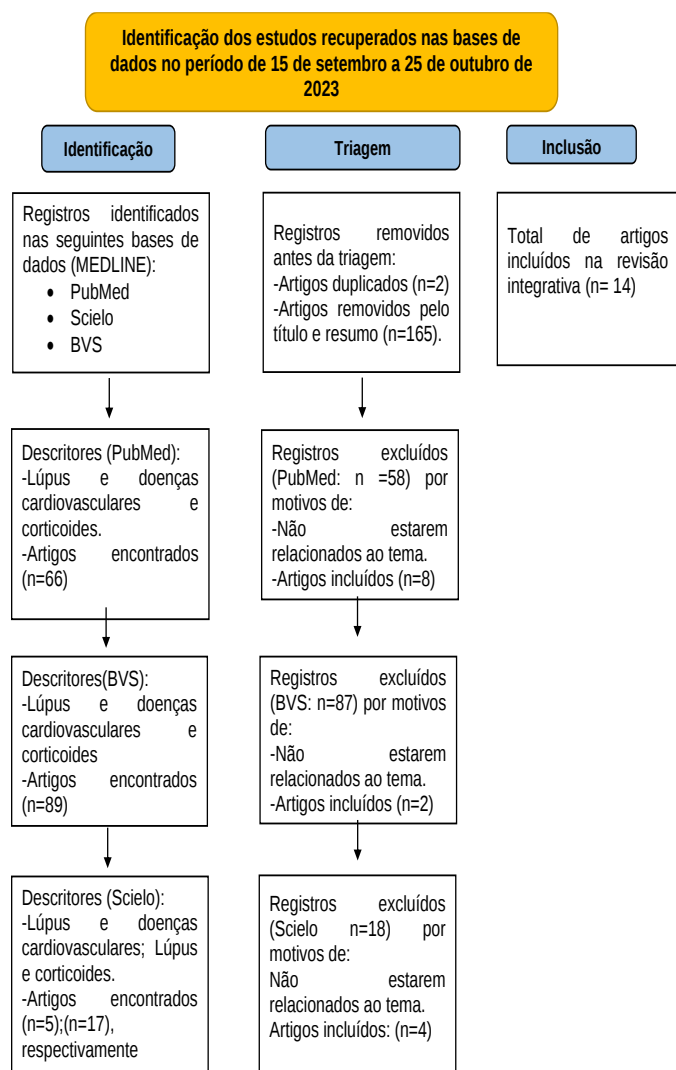
Os critérios de inclusão foram: artigos datados dos últimos 20 anos (2003-2023), nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão: aqueles artigos em duplicidade ou não relacionados ao tema, além dos artigos anteriores ao ano de 2003.

3 . RESULTADOS

A busca nas três bases de dados identificou 177 artigos: 66 capturados pelo PubMed, 89 pela BVS e 22 pelo Scielo. Após a exclusão de 165 artigos pelo título, resumo e leitura completa, 14 artigos foram selecionados, como demonstrado na figura 1.

Os resultados obtidos foram embasados em dados quantitativos com relação à base de dados e descritores representados na figura 1. Assim, os critérios de inclusão e exclusão, foram primordiais para a obtenção do total de artigos utilizados na revisão.

Figura 1: Identificação dos estudos recuperados nas bases de dados no período de 15 de setembro a 25 de outubro de 2023.



Fonte: Autoria própria.

4 . DISCUSSÃO

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune com processo fisiopatológico complexo, onde sua atividade inflamatória potencializa, na maioria das vezes, o surgimento de doença coronariana através da inflamação sistêmica e disfunção endotelial (MOCARZEL et al., 2015).

A doença cardiovascular é responsável por cerca de um terço das mortes no LES sendo a principal causa de mortalidade no lúpus (NOR et al., 2023).

Normalmente, os profissionais especialistas dessa patologia utilizam, como medida terapêutica, alguns fármacos para os portadores de lúpus, tendo como exemplos, os anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, antimaláricos, imunossupressores, imunoglobulina endovenosa e anticorpos anti-CD2. Dessa forma, são administrados esses medicamentos para melhoria da taxa de sobrevivência dos pacientes com essa patologia. No entanto, complicações no sistema cardiovascular são notadas durante o uso prolongado no tratamento do lúpus (SUN et al., 2021).

Este risco está relacionado com uma série de fatores cardiovasculares tradicionais e fatores característicos da doença (FERGUSON; SATTAR; MCINNES et al., 2022).

Embora a sobrevivência geral de pacientes com Lúpus tenha melhorado consideravelmente, o tratamento farmacológico do LES pode contribuir para efeitos cardiovasculares nos pacientes. Entre vários medicamentos usados em pacientes, os corticoides em específico, apesar de serem clinicamente benéficos, podem induzir danos, principalmente no sistema cardiovascular (UGARTE-GIL et al., 2021).

A inserção dos esteroides no tratamento do LES é dita como motivo predominante para o surgimento da aterosclerose nesses portadores, tornando as artérias mais estreitas e endurecidas, além do surgimento de uma significativa formação de placas.

O estudo de autópsias de pacientes com LES apresentou que 42% dos que receberam terapia com esteróides por mais de um ano tinham significativa formação de placas em pelo menos um vaso coronário e outra parte com relato de infarto do miocárdio (FREIRE *et al.*, 2006).

Existem alguns medicamentos que podem influenciar na associação da Hipertensão Arterial Sistêmica com o LES. Pode-se dizer que o uso de esteróides, hidroxiquina, prednisolona, e glicocorticóides, atuam de forma combinada ou isolada para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares (GAO *et al.*, 2022).

O uso de glicocorticóides foi associado à aterosclerose no LES, devido ao uso prolongado e suas doses elevadas do medicamento, causando retenção de sódio, inflamação crônica, distúrbios metabólicos, ativação plaquetária anormal, distúrbio dos níveis do fator gordura, níveis elevados de açúcar no sangue, além do aumento da pressão arterial (GAO *et al.*, 2022).

A inflamação sistêmica pode potencializar o perfil lipídico, alterando os níveis de triglicerídeos, colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade elevados e colesterol de lipoproteína de alta densidade disfuncional. Fora isso, o ambiente inflamatório do plasma do LES proporciona a disfunção endotelial e lesão vascular, que são os primeiros estágios do avanço da DCV aterosclerótica (REISS *et al.*, 2021).

Em contrapartida, pode-se dizer que similarmente, corticoides em doses baixas também podem influenciar na saúde cardiovascular, bem como a presença de placas ateroscleróticas (ROMAN *et al.*, 2003).

Isso sugere que a droga possua um efeito duplo, sendo benéfico e maléfico para o paciente portador de LES. De um lado pode-se dizer que o medicamento possui um efeito significativo de resultado anti-inflamatório, para ação da inflamação sistêmica. Por outro lado, pode-se observar que em doses acumuladas maiores, desempenha efeito negativo e prejudicial na homeostase lipídica, glicêmica e pressórica (UGARTE-GIL *et al.*, 2021).

O tratamento precoce com o uso de corticoides, embora fundamental para o controle da inflamação no LES, tem como consequência uma predisposição para fatores de riscos cardiovasculares (XAVIER *et al.*, 2013).

Em comparação com pessoas saudáveis da mesma idade e sexo, os pacientes com LES têm uma chance maior de ter doença isquêmica do coração ou acidente vascular cerebral, referido como doenças cardiovasculares (SUN *et al.*, 2021).

Ademais, pacientes mais jovens (35 a 44 anos) têm um risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) 50 vezes maior que pessoas da população geral da mesma faixa etária. A ligação do LES com doença arterial coronariana (DAC) está bem definida na literatura e vários fatores já se mostraram importantes para o processo de progressão de DAC nos pacientes com LES. Dentre eles, destacam-se os fatores específicos da doença ou do seu tratamento, com seu uso prolongado de corticoide e os fatores de risco tradicionais (TELLES *et al.*, 2007).

A maioria dos estudos observou as seguintes manifestações cardiovasculares no LES: a

pericardite, eventos ateroscleróticos (abrangendo acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio), tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca (IC), arritmias endocardite (YAFASOVA *et al.*, 2021).

Outros autores demonstraram o risco cinco vezes maior de DCV em pacientes com LES em uso de prednisolona (> 20 mg/dia) em todas as faixas etárias. Dessa forma, as principais razões para ocorrência dessas alterações podem estar relacionados com sua duração no tratamento e suas combinações de medicamentos (GAO *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que, segundo os autores, diversos fármacos utilizados no tratamento do LES propiciam alterações deletérias no perfil lipídico, modificado pela própria patologia, com destaque para as consequências dos efeitos dos corticosteroides. Ou seja, seu uso constante e de longo prazo, está ligado a alteração do colesterol total e de suas frações e dos triglicerídeos. Dessa forma, mais da metade dos pacientes com lúpus apontam três ou mais fatores de risco para doenças cardiovasculares (KLACK; BONFA; BORBA NETO, *et al.*, 2012).

Assim, o tratamento contínuo de glicocorticóides possibilita muitas vezes na maioria dos pacientes que fazem o tratamento com lúpus, eventos adversos, incluindo doenças cardiovasculares (DCV). Portanto, os glicocorticóides podem aumentar o risco cardiovascular através do aumento direto e indireto da síndrome metabólica e efeitos mineralocorticóides, envolvendo efluxo mediado por eletrólitos da membrana celular (PUJADES-RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

5 . CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos artigos revisados, conclui-se que a predisposição a doença cardiovascular nos pacientes com LES é multifatorial, cujo aperecimento da patogênese é agravado por uma série de motivos, tradicionais ou não, tendo como consequência na maioria das vezes o uso de alguns fármacos na terapia medicamentosa. Entretanto, novos estudos são necessários para avaliar o papel da gravidade da doença. Assim, pesquisas intensivas sobre essa patologia buscará melhores desfechos sobre esses pacientes vulneráveis.

REFERÊNCIAS

- FERGUSON, L. D.; SATTAR, N.; MCINNES, I. B. Managing Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatic Disease. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 48, n. 2, p. 429–444, maio 2022.
- FREIRE, B. F. A. et al. Lupus eritematoso sistêmico: novo fator de risco para aterosclerose? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. 300–306, set. 2006.
- GAO, N. et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 908831, 2022.
- KLACK, K.; BONFA, E.; BORBA NETO, E. F. Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, p. 395–408, jun. 2012.
- MOCARZEL, L. O. C. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão das Manifestações Cardiovasculares. **Int. j. cardiovasc. sci. (Impr.)**, p. 251–261, 2015.
- NOR, M. A. et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 5, p. e39284, maio 2023.
- PUJADES-RODRIGUEZ, M. et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. **PLoS medicine**, v. 17, n. 12, p. e1003432, dez. 2020.
- REISS, A. B. et al. Understanding Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Toward Better Treatment and Prevention. **Inflammation**, v. 44, n. 5, p. 1663–1682, out. 2021.
- ROMAN, M. J. et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 25, p. 2399–2406, 18 dez. 2003.
- SUN, T. et al. A systematic review and meta-analysis: effects of glucocorticoids on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 7, p. 7977–7991, jul. 2021.
- TELLES, R. W. et al. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, p. 165–173, jun. 2007.
- UGARTE-GIL, M. F. et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. **Lupus Science & Medicine**, v. 8, n. 1, p. e000590, dez. 2021.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 1–20, out. 2013.

YAFASOVA, A. et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 14, p. 1717–1727, abr. 2021.