

AUSÊNCIA DE CORRELAÇÃO ENTRE OCORRÊNCIA DE ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA E LESÃO VALVULAR DETECTADA À ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA NA POPULAÇÃO LÚPICA DE CURITIBA.

LACK OF CORRELATION BETWEEN ANTIBODY OCCURRENCE ANTICARDIOLIPIN INJURY VALVULAR DETECTED THE TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY IN LUPUS POPULATION CURITIBA.

Gisele **RAUEN**¹, Fernanda Marcondes **RIBAS**¹, Sonia **PERRETO**², Michelle Cristine **TOKARSKI**², Stênio Lujan **CAMACHO**², Vinicius Milani **BUDEL**², Jean Alexandre Furtado **FRANCISCO**², Luiz Eduardo Agner **MARTINS**², Marcelo Eicholzer **OLIVEIRA**², Lincoln Helder Z. **FABRICIO**².

Rev. Méd. Paraná/1398

Rauen G, Ribas FM, Perreto S, Tokarski MC, Camacho SL, Budel VM, Francisco JAF, Martins LEA, Oliveira ME, Fabricio LHZ. Ausência de Correlação entre Ocorrência de Anticorpos Anticardiolipina e Lesão Valvular Detectada à Ecocardiografia Transtorácica na População Lúpica de Curitiba. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(1):37-39.

RESUMO - Objetivo: Verificar a associação entre ocorrência de anticorpos antifosfolípidos e lesões valvulares detectadas pela ecocardiografia em portadores de LES. Material e Métodos: Foram analisados 93 pacientes com pelo menos 4 critérios diagnóstico do *American College of Rheumatology* de LES para achados ecocardiográficos e presença de anticorpos anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM e de lupus anticoagulante (LAC). Os dados foram estudados por tabelas de frequência e contingência com testes de Fisher e do qui quadrado. Significância adotada de 5%. Resultados: 15,05% dos pacientes eram positivos para ACA IgG; 12,9 % eram positivos para ACA IgM e 20% eram positivos para LAC. Em cerca de 6% dos pacientes existiam os 3 anticorpos. Encontrou-se lesão valvular em 22,5%. Não se encontrou correlação entre lesão valvular e ocorrência de ACA Ig G ($p=0,202$); ACA IgM ($p=0,458$) ou LAC ($p=0,686$). Conclusão: Em nossa população lúpica não se encontrou associação entre a presença de anticorpos antifosfolípidos e a lesão cardíaca valvular.

DESCRITORES - Anticorpo anticardiolipina, Lupus anticoagulante, Lupus eritematoso sistêmico, Lesão valvular.

INTRODUÇÃO

Os anticorpos antifosfolípidos formam uma família de auto-anticorpos cujos principais representantes são os anticorpos anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM e o lupus anticoagulante (LAC) ⁽¹⁾. Embora existam pessoas que portem este grupo de anticorpos de maneira totalmente assintomática, n'outros, ditos portadores da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, eles causam trombozes de repetição⁽¹⁾.

A síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAF) pode ser primária quando aparece isoladamente ou secundária quando se superpõe a uma

outra doença ⁽²⁾. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a enfermidade na qual a SAF secundária aparece mais frequentemente. Nesta colagenose, os anticorpos antifosfolípidos são detectados em 12 até 30% dos pacientes ^(2,3). A presença de SAF secundária altera o prognóstico do portador de LES e responde por muitas das manifestações clínicas anteriormente atribuídas ao próprio lúpus tais como livedo reticularis, trombozes, úlceras e nódulos em pele e subcutâneo, acidentes vasculares encefálicos etc ⁽³⁾.

Dentre as manifestações atribuídas a SAF secundária debate-se a possibilidade de que as lesões

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

valvulares vistas no LES se devam à ação dos ACA e/ ou LAC sobre o endocárdio (4).

Este estudo foi feito com a finalidade de verificar se a presença de lesões valvulares detectadas a ecocardiografia em pacientes com LES corresponde à presença de anticorpos antifosfolípides.

MATERIAL E MÉTODOS

Após consentimento livre e esclarecido, foram estudados 93 pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com pelo menos 4 critérios diagnóstico do *American College of Rheumatology* para LES.

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia bidimensional com doppler e fluxo a cores usando-se um aparelho Apogee 800 plus ATL. A seguir seus prontuários foram revisados para a presença de anticorpos anticardiolipinas (ACA) IgG, IgM e LAC. Todos os pacientes tinham pesquisa de anticardiolipina IgG e IgM e existia, em 50 deles, a pesquisa do LAC.

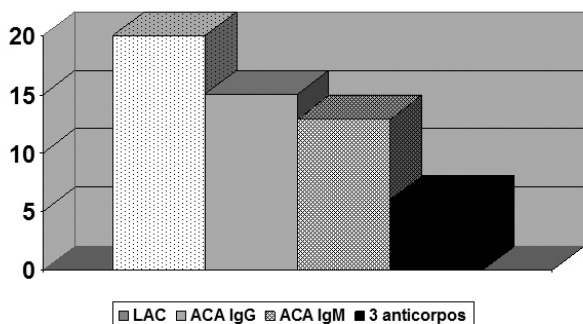
Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência com testes de Fisher e do qui quadrado. Significância adotada de 5%.

RESULTADO

A amostra estudada compunha-se de 4 homens e 89 mulheres com idade de diagnóstico de 11 a 68 anos (média de 30,32±10,27) e tempo de doença entre 2 e 384 meses (média de 57,23± 62.64 meses).

Cerca de 15,05% dos pacientes eram positivos para ACA IgG; 12,9 % eram positivos para ACA IgM e 20% eram positivos para LAC. Em cerca de 6% dos pacientes existiam os 3 anticorpos.

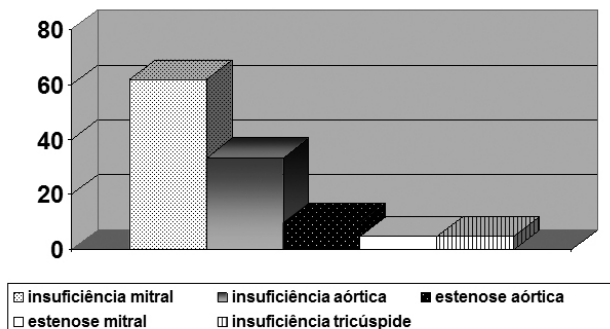
GRÁFICO 1 - PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES NA POPULAÇÃO ESTUDADA



Encontrou-se lesão valvular em 21 (22,5%) dos pacientes. Em 13 deles (61,9 % dos portadores de doença valvular e 16,1% da amostra estudada) existia insuficiência mitral; em 7 pacientes (33,3% dos com lesão valvular e 7,5% de toda a amostra) existia insuficiência aórtica. Dois deles tinham estenose aórtica (9,5 % dos pacientes com lesão valvular e 2,1% da população estudada); em um paciente (4,7 % dos com lesões valvulares e 1,07% da população estudada) existia es-

tenose mitral; n'outro existia insuficiência tricúspide . Em 3 pacientes (3,2% da amostra total) existiam lesões duplas.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES VALVULARES NA POPULAÇÃO ESTUDADA



Não se encontrou correlação entre lesão valvular e ocorrência de ACA IgG (p=0,202); ACA IgM (p=0,458) ou LAC (p=0,686). Esta associação não foi encontrada nem mesmo quando os 3 anticorpos eram positivos no mesmo paciente (p=1.0).

Estudando-se a possível correlação entre presença dos anticorpos antifosfolípides com lesões valvulares de insuficiência não se encontrou correlação entre elas e ACA IgG (p=0,128), ACA Ig M (p=0,257) ou LAC (p=0,67). Nos dois pacientes com estenose os três anticorpos antifosfolípides eram negativos. Estes dados estão resumidos na tabela 1.

TABELA 1 - POSITIVIDADE DOS DIFERENTES ANTICORPOS ANTIFOSFOLÍPIDES NOS PACIENTES COM LESÃO VALVULAR DA AMOSTRA ESTUDADA

	n=93	n=50	
	ACA IgG positivo n=14	ACA IgM positivo n=12	LAC positivo n=10
Qualquer lesão valvular (n= 21ou 22,5%)	n=5; p=0,202	n=4; p=0,458	n=3; p=0,685
Lesões de insuficiência (n= 21 ou 22,5%)	n=5;p=0,128	n=4; p=0,257	n= 3; p=0,67
Lesões de estenose (n= 2 ou 2,15%)	n= 0	n= 0	n= 0

n= número da amostra; ACA= anticorpo anticardiolipina; LAC= lúpus anticoagulante

DISCUSSÃO

A ação dos anticorpos antifosfolípides sobre o endotélio vascular é causa de trombogênese arterial e venosa em vasos dos mais variados calibres (3). Muito tem sido estudado sobre os mecanismos desta ação pró-coagulante. Sabe-se que estes anticorpos atuam ativando a membrana plaquetária, inibindo a ação de anticoagulantes naturais tais como proteína C e S, antitrombina III e beta-2 glicoproteína I e reagindo cruzado com a LDL oxidada aumentando, assim, o risco de aterogênese (3,5). Tem sido notado, também, que tais anticorpos podem aumentar produção da endotelina 1, expressão de moléculas de adesão como a VCAM

e produção de interleucina-1, além de promover distúrbios na relação entre tromboxane-A2 e prostaciclina, favorecendo um aumento da primeira prostaglandina sobre a segunda (3,5).

No coração, os anticorpos antifosfolípidos aumentam o risco de infartos do miocárdio e promovem o aparecimento de trombos intra-cardíacos (6). Todavia a ação sobre endocárdio valvular tem gerado estudos com resultados controversos.

A lesão característica do LES no endocárdio é a endocardite de Liebmann Sacks que consta no aparecimento de lesões verrucosas, estéreis, situadas no endocárdio mural e valvular (7-8). Ela aparece em cerca de 35-65% dos pacientes lúpicos à autopsia mas, clinicamente podem ser silentes e sem repercussão hemodinâmica importante (7-8).

A introdução da ecocardiografia como técnica diagnóstica tem mostrado que no LES o achado de válvulas cardíacas espessadas e mal funcionantes é comum (9,10). Acredita-se que, tanto a endocardite de Liebman-Sacks como a lesão valvular, representem diferentes estágios de um único processo patológico, no qual a válvula fi-

brosada e mal-funcionante é o resultado de um estágio final ou cicatricial da endocardite (11).

Segundo Khasmata e cols (12), Nihoyanopoulos e cols (13) e Cervera e cols (14), os quais usaram estudos ecocardiográficos bidimensionais, a presença dos anticorpos antifosfolípidos (tanto ACA como LAC) está associada de maneira significativa com a ocorrência de lesão valvular. Já Roldan e cols (15), usando estudos transesofágicos não encontrou esta correlação. O mesmo aconteceu com Vianna e cols (16) que não encontraram esta correlação em estudos feitos em modelos animais para síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Na presente população não encontramos evidências de que os anticorpos antifosfolípidos estejam associados à lesão valvular. Talvez estas discrepâncias possam ser explicadas em termos de técnica tanto para a detecção da lesão valvular como para a dosagem de anticorpos. Entretanto maiores estudos são fundamentais nesta área, uma vez que o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípide é feito de maneira totalmente diferente do que para vasculite do LES, usando-se anticoagulantes ao invés de imunossupressores.

Rauen G, Ribas FM, Perreto S, Tokarski MC, Camacho SL, Budel VM, Francisco JAF, Martins LEA, Oliveira ME, Fabricio LHZ. Association Between Bone Mass and Oxidative Stress Analysis of Serum Markers and Data Epidemiological. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(1):37-39.

ABSTRACT - Objective: To verify if there is association between antiphospholipid antibodies and the presence of cardiac valvular lesions seen by echocardiography in lupus patients. Methods: We studied 93 patients with at least 4 American College of Rheumatology criteria for lupus with echocardiography and presence of anticardiolipin antibodies (ACA- Ig G and Ig M) and lupus anticoagulant (LAC). The data were studied by frequency and contingency tables with Fisher and chi square tests. Significance adopted was of 5%. Results: 15,05% of patients had ACA IgG, 12,9% had ACA IgM and 20% had LAC. In 6% of patients we found the 3 antibodies. 22,5% of patients had valvular lesions. We did not find a correlation of cardiac valvular lesion and ACA Ig G (p=0,202); ACA IgM (p=0,458) or LAC (p=0,686). Conclusion: There is no association between antiphospholipid antibodies and cardiac valvular lesions in our lupus population.

KEYWORDS - Anticardiolipin antibody, Lupus anticoagulant, Systemic lupus erythematosus, Valvular lesions.

REFERÊNCIAS

1. Byoun J. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. In Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM (Eds). *Primer on the Rheumatic Diseases* 12th Ed. Arthritis Foundation, Atlanta, 2001;335-45.
2. Petri M. Antiphospholipid antibody syndrome. In Imboden J, Hellmann DB, Stone Jh (Eds) *Current Rheumatology: diagnosis and treatment*, 5th Ed, Mc Grow-Hill- New York 2004;179-82.
3. Sefer G. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon* 2003;49:691-742.
4. Hohnik M; George J; Ziporen L; Shoenfeld Y. Heart Valve Involvement in the Antiphospholipid Syndrome. *Circulation* 1996; 93:1579-87.
5. HAyiv YS. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury. *Postgrad Med J*. 2000;76:629-8.
6. Androniki B, Moss A, Francis CW, Wojeiech Z, Watelet LFM, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. *Circulation* 2000;102:1258-63.
7. Bridgen W, Bywaters EG, Lessof MH, Ross IP. The heart in systemic lupus erythematosus. *Br Heart J*. 1960;22:1-16.
8. Kong TQ, Kellum RE, Haserick JR. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. *Circulation*. 1962;26:7-11.
9. Klinkhoff AV, Thompson CR, Reid GD, Tomlinson CW. M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1985;253:3273-3277.
10. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1988;319:817-823.
11. Hohnik M; Jacob George J; Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart Valve Involvement (Libman-Sacks Endocarditis) in the Antiphospholipid Syndrome *Circulation*. 1996;93:1579-87.
12. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Caltart DJ, Vazquez JJ, Pare C, Ingelmo M, Oliver J, Hughes GRV. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-1544.
13. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*. 1990;82:369-375.
14. Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, Ingelmo M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:156-159.
15. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transeophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1127-1134.
16. Vianna JL, Trotter S, Khamashta MA, Chikte S, Olsen E, Hughes GR. The heart and antiphospholipid antibodies in MRL-lpr/lpr mice. *Lupus* 1992; 1(6): 357-61.