Débora Cordeiro do Rosário

Comparação dos escores de risco cardiovascular em uma população miscigenada com lúpus eritematoso sistêmico, na era pós-biológicos

São Paulo
2025

Débora Cordeiro do Rosário

Comparação dos escores de risco cardiovascular em uma população miscigenada com lúpus eritematoso sistêmico, na era pós-biológicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosário, Débora Cordeiro do
Comparação dos escores de risco cardiovascular em uma população miscigenada com lúpus eritematoso sistêmico, na era pós-biológicos / Débora Cordeiro do Rosário; Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Risco cardiovascular 2.Lúpus eritematoso sistêmico 3.Aterosclerose I.Bonfá, Eloisa Silva Dutra de Oliveira, orient. II.Título

USP/FM/DBD-122/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que me guiou ao longo desta jornada e permitiu que eu chegasse até aqui. A Ele, toda honra e glória.

Aos meus pais e irmãos, minha eterna gratidão. Aos meus pais, Salmo e Sandra que sempre acreditaram em mim, tornando possível essa carreira, pelo apoio e incentivo constantes.

Ao meu esposo, Gustavo, pelo apoio, compreensão, companheirismo e amor.

Às minhas orientadoras, Professora Eloisa Bonfá e Michelle Remião Ugolini Lopes, exemplos de competência profissional e excelência em pesquisa, agradeço a orientação e paciência comigo durante todo o processo. A professora Eloisa Bonfá que é uma inspiração acadêmica e de liderança, a quem tenho a honra de ser doutoranda, agradeço a oportunidade. A Dra. Michelle Ugolini, sem a qual esse trabalho não seria possível, agradeço todo empenho, aprendizado e a quem dedico essa tese.

Aos meus colegas de doutorado, em especial a Dra. Letícia Kolachinski Brandão, que compartilharam essa jornada comigo, tornando o processo mais leve e agradável. Obrigada pelo apoio mútuo.

RESUMO

Rosário DCR. Comparação dos escores de risco cardiovascular em uma população miscigenada com lúpus eritematoso sistêmico, na era pós-biológicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: A doença cardiovascular (DCV) continua sendo uma das principais causas de morte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). As calculadoras atuais de risco cardiovascular em 10 anos foram desenvolvidas em populações predominantemente caucasianas e tendem a subestimar o risco cardiovascular em pacientes com LES. Há uma diferença significativa nos perfis de risco cardiovascular entre as diferentes etnias, e esse risco relacionado à diversidade racial, étnica também foi observado em pacientes com LES. O objetivo desse estudo foi comparar o desempenho do Escore de risco global (ERG) de Framingham, ERG modificado (ERGm), versão 3 do QRESEARCH (QRISK 3) e da *Systemic lupus erythematosus cardiovascular risk Equation*, (SLECRE) na predição do risco de DCV em 10 anos em uma coorte recente e etnicamente diversa de pacientes com LES. Propusemos um novo modelo, denominado Easy Atherosclerosis Risk Assessment for systemic lupus erythematosus (EASLE), com uma avaliação de risco mais simplificada para melhorar a acessibilidade em países em desenvolvimento. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo de 550 pacientes com LES acompanhados por 10 anos na divisão de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP a partir de 2009. Os fatores de risco cardiovascular tradicionais e específicos do LES foram obtidos através de registros médicos eletrônicos de 2009 a 2011 e foi avaliada a ocorrência de eventos cardiovasculares (CV) nos 10 anos subsequentes (2019-2021). As variáveis associadas à ocorrência de eventos foram incluídas na regressão logística múltipla e selecionadas para o novo modelo (EASLE). Comparamos o desempenho diagnóstico do ERG, ERGm, QRISK3, SLECRE e EASLE nesta coorte, utilizando os pontos de corte de 20%, 10% e o novo ponto de corte derivado da curva de características operacionais (*Receiver Operator Characteristic Curve*, ROC). Foi definido como alto risco CV o ponto de corte de 10% para comparação entre as calculadoras. **Resultados:** Entre 550 pacientes, ocorreram 34 eventos de DCV (6,2%). As médias dos escores de risco CV em 10 anos foram mais altas nos pacientes com eventos do que naqueles sem eventos cardiovasculares, exceto para o SLECRE. No ponto de corte de 10%, a sensibilidade do ERG encontrada na população brasileira de LES foi de 17,6%, para o ERGm foi de 58,8%, para o QRISK3 foi de 38,2% e para o SLECRE foi de 91,2%, com uma especificidade muito mais baixa de 22,3%. O ERGm apresentou a melhor acurácia balanceada, com 71,9%. Para os escores validados, o ponto de corte de 4,97% encontrado na curva ROC do QRISK3 apresentou o desempenho mais equilibrado. O novo modelo (EASLE) incluiu apenas 3 variáveis: idade, tabagismo e tratamento anti-hipertensivo. A sensibilidade do EASLE foi de 55,9% e a acurácia balanceada foi de 71,3%, no ponto de corte de 10%. **Conclusões:** O ERGm e o EASLE apresentaram desempenhos comparáveis, com superioridade na acurácia balanceada em relação aos outros escores testados nesta população etnicamente diversa de LES. O EASLE surge como uma nova e promissora alternativa simplificada para a avaliação de risco.

Palavras-chave: Risco cardiovascular. Lúpus eritematoso sistêmico. Aterosclerose.

ABSTRACT

Rosário DCR. Comparison of cardiovascular risk scores performances in an ethnically diverse systemic lupus erythematosus population in a post-biologic decade [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2025.

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) remains one of the main causes of death in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Current cardiovascular risk calculators in 10 years were developed in a majority of Caucasian populations and tend to underestimate the cardiovascular risk in SLE patients. There is a remarkable difference in CVD risk profiles across different ethnicities and the race/ethnical diversity CVD risk was also observed for patients with SLE. This study aimed to compare the performance of Framingham Risk Score (FRS), modified Framingham Risk Score (mFRS), SLE Cardiovascular Risk Equation (SLECRE) and QRISK3 in predicting CVD risk in 10 years in a recent, ethnically diverse cohort of SLE patients. We proposed a novel model, Easy Atherosclerosis Risk Assessment for SLE (EASLE), with a simplified risk assessment to enhance accessibility for developing countries. ***Methods:*** This was an observational, retrospective study of 550 patients with SLE and a 10-year follow-up in the rheumatology division of the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo from 2009. The traditional and SLE-specific risk factors for CVD were obtained through electronic medical records from 2009-2011 and the occurrence of cardiovascular (CV) events over the subsequent 10 years (2019-2021) was evaluated. The variables associated with the occurrence of events were included in the multiple logistic regression and were selected for the new model (EASLE). We compared the diagnostic performance of FRS, mFRS, SLECRE, QRISK3 and EASLE in this cohort using a cut-off of 20%,10%, and the *Receiver Operator Characteristic Curve*, ROC-driven cut-off. High CVD risk was defined as a cut-off >10% for comparison between calculators. ***Results:*** Among 550 patients, 34 CVD events occurred (6.2%). The mean 10-year CVD risk scores were higher in patients with CV events than in those without events, except for SLECRE. The sensitivity of the FRS found in the Brazilian SLE population was 17.6%, for mFRS, 58.8% for QRISK3, 38.2% and for SLECRE, 91.2 with a much lower specificity of 22.3%, using the cut-off of 10%. The mFRS had the best balanced accuracy, 71.9%. For the validated scores, the cut-off of 4.97% found in the QRISK3 ROC curve had the most balanced performance. The new model (EASLE) included only 3 variables: age, smoking status, and antihypertensive treatment. The sensitivity for EASLE was 55.9% and the balanced accuracy, 71.3%, using the cut-off of 10%. ***Conclusions:*** The mFRS and EASLE exhibited comparable performances with superiority of balanced accuracy compared to the other tested tools in this ethnically diverse SLE population. EASLE emerges as a promising new simplified alternative for risk assessment.

Keywords: Cardiovascular risk. Systemic lupus erythematosus. Atherosclerosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho do estudo

Figura 2 - Fluxograma de inclusões e exclusões do estudo

Figura 3 - Curvas de características operacionais, áreas sob a curva e novos pontos de corte

Figura 4 - Comparação das Curvas de características operacionais e suas áreas sob a curva das calculadoras já validadas e do novo modelo (EASLE), utilizando o ponto de corte de 10%

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, fatores de risco para DCV, características do LES, comorbidades e tratamento no D0 em 550 pacientes com lúpus

Tabela 2 - Variáveis associadas aos eventos cardiovasculares na análise univariada

Tabela 3 - Variáveis incluídas no modelo final

Tabela 4 - Pontuações dos Escores de Risco Cardiovascular (ERG, ERGm, QRISK3, SLECRE) em pacientes com e sem eventos cardiovasculares

Tabela 5 - Comparação de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia entre as calculadoras de risco cardiovascular em 10 anos, utilizando diferentes pontos de corte, 10%, 20% e o derivado da curva ROC

Tabela 6 - Discriminação da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia do novo modelo (EASLE), usando diferentes pontos de corte, 10%, 20% e o derivado da curva ROC

Tabela 7 - Comparação de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia entre as calculadoras RCV em 10 anos validadas e o novo modelo, utilizando o ponto de corte de 10%

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR - American College of Rheumatology

AUC – Area Under the Curve

CV - Cardiovascular

DCV - Doença cardiovascular

DRIM - Doenças Reumática Imunomediada

EASLE - Easy Atherosclerosis Risk Assessment for systemic lupus erythematosus

ERG - Escore de risco global de Framingham

ERGm - Escore de risco global de Framingham modificado

EULAR - European League Against Rheumatism / European Alliance of Associations for Rheumatology

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Intervalo de confiança

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

LLDAS - Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State

OR - Odds Ratio

PPV - Valor preditivo positivo

QRISK 3 - versão 3 do QRESEARCH

RCV - Risco cardiovascular

ROC - Receiver Operator Characteristic Curve

SAF - Síndrome Antifosfolípide

SLECRE - Systemic lupus erythematosus cardiovascular risk Equation

SLEDAI - Systemic lupus erythematosus disease activity index

SLICC/ACR - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology

USP - Universidade de São Paulo

VPN - Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVOS 5
3 MÉTODOS 6
3.1 Desenho do Estudo 6
3.2 Desfechos 6
3.3 População 7
3.3.1 Critérios de inclusão 7
3.3.2 Critérios de exclusão 7
3.4 Escores de Risco Cardiovascular 7
3.5 Análise Estatística 8
4 RESULTADOS 10
4.1 Dados demográficos, parâmetros da doença, comorbidades, tratamento e fatores de risco cardiovascular. 10
4.2 Eventos Cardiovasculares e fatores de risco 12
4.3 Desempenho das calculadoras de risco cardiovascular validadas 13
4.4 Novo Modelo de Risco Cardiovascular 15
4.5 Comparação das calculadoras de RCV validadas com o novo modelo 16
5 DISCUSSÃO 19
6 CONCLUSÃO 24
7 ANEXOS 25
8 REFERÊNCIAS 28

1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo[1], e também, em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM)[2]. De fato, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm um risco cinco vezes maior de infarto agudo do miocárdio (IAM) em comparação com a população geral[3] e esse aumento pode chegar a cinquenta vezes em mulheres jovens com LES, na faixa etária de 35-44 anos[4]. Esse risco elevado não é completamente explicado pelos fatores cardiovasculares tradicionais definidos pelo Estudo de Framingham (idade, sexo, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus e colesterol elevado)[5]. Outros fatores específicos da doença podem contribuir para a aterosclerose acelerada, entre eles, a nefrite lúpica[6,7], o uso de glicocorticoides[8,9], a atividade de doença[10,11] e a duração da doença [10,12].

Estudos sugerem que pacientes com nefrite lúpica apresentam disfunção endotelial em comparação com pacientes sem nefrite, com maior risco de enrijecimento arterial e acúmulo de placas ateromatosas em carótidas a ultrassonografia[6,7]. O uso de glicocorticoides também foi associado a aumento das taxas de eventos cardiovasculares[8] (CV), mesmo após o controle dos níveis de atividade da doença, sendo esse aumento de incidência de eventos dependente da dose de glicocorticoide[9]. A atividade do LES também tem papel importante na aterosclerose precoce devido a inflamação crônica[10,11] , assim como a duração da doença, que reflete o acúmulo de dano ao longo do tempo[10,12].

Porém, a maioria das DRIM são doenças relativamente raras, limitando a capacidade de realizar grandes estudos observacionais populacionais para avaliar o impacto dos fatores de risco tradicionais e específicos da doença na DCV, e ensaios clínicos sobre a eficácia dos tratamentos preventivos nos eventos cardiovasculares nessa população. Sendo que, nas diretrizes para prevenção cardiovascular na população geral, a estratificação de risco representa um pré-requisito fundamental para o manejo do risco cardiovascular (RCV)[9].

Diante disso, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recentemente recomendou a avaliação do risco cardiovascular em pacientes com DRIM utilizando as calculadoras disponíveis[13,14]. O EULAR recomenda tanto a avaliação dos fatores de risco tradicionais como os específicos do LES para guiar a profilaxia

aterosclerótica. Mas, não endossou o uso de nenhuma calculadora específica, dado as limitações das evidências atuais[13]. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) também não endossou nenhuma ferramenta específica para avaliação de RCV em pacientes com lúpus. A Sociedade Brasileira de Reumatologia recomenda o manejo dos fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e dislipidemia) como estratégia para redução do risco cardiovascular, apesar da falta de recomendação de algum escore específico de estratificação de risco[15,16].

O Escore de risco global (ERG) de Framingham é a calculadora de risco cardiovascular mais amplamente utilizada, que estima o risco de um primeiro evento cardiovascular em 10 anos para a população geral e estratifica o paciente em risco baixo (ERG<5%), intermediário (ERG 5 a <20% em homens e 5 a <10% em mulheres) e alto (ERG> 20% em homens e >10% em mulheres)[17,18]. A DCV foi definida nesse escore como doença cardíaca coronariana (infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronária e angina ou óbito por essas causas), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico e ataque isquêmico transitório), doença vascular periférica e insuficiência cardíaca[18]. Embora o ERG superestime o RCV em várias populações[19], ele subestima o risco em pacientes com LES[5]. Isso ocorre devido às especificidades demográficas da população com LES, que consiste predominantemente em mulheres jovens. De fato, o ERG dá maior ênfase ao sexo masculino e à idade mais avançada dentro da população geral.

Foi estudado em uma população canadense de LES um ERG modificado (ERGm) que consiste em multiplicar o ERG tradicional por 2[20]. Embora o ERG modificado tenha melhorado a acurácia da avaliação e aumentado a sensibilidade para 34,5% em comparação com a sensibilidade do ERG tradicional de 6,8%[20], ele também não considera as especificidades de sexo e idade próprias da população com LES.

A versão 3 do QRESEARCH (QRISK 3) foi validada no Reino Unido, sendo o primeiro escore a incluir a presença de DRIM (Artrite Reumatoide e LES) e o uso de glicocorticoides entre suas variáveis. As etnias comtempladas no QRISK3 são caucasianos ou não declarados, indiano, paquistanês, Bangladeshi, outro asiático, negro caribenho, negro africano, chinês ou outro grupo étnico. A DCV foi definida como doença cardíaca coronariana (IAM ou angina), acidente vascular cerebral

isquêmico ou ataque isquêmico transitório[21]. O objetivo foi melhorar a estimativa do risco cardiovascular na população com DRIM, mas não resultou em uma melhoria suficiente, pois manteve uma baixa sensibilidade (45,3%) em uma coorte americana de 366 pacientes com lúpus[22]. Além disso, seu uso rotineiro é dificultado devido à complexidade e grande quantidade de variáveis necessárias (n=16). São necessários dados como histórico familiar de doença arterial coronariana precoce, o histórico pessoal de diversas comorbidades como doença renal crônica, fibrilação atrial, migrânea e diagnóstico ou tratamento de transtornos mentais graves e de disfunção erétil, que muitas vezes são de difícil acesso ou desconhecidos pelo paciente.

Outra ferramenta proposta para pacientes com lúpus é a *Systemic lupus erythematosus cardiovascular risk Equation* (SLECRE), que inclui fatores de risco específicos do LES para doença cardiovascular, como o anticorpo anticoagulante lúpico positivo, C3 baixo e a média do escore de atividade da doença[23]. Os pacientes foram acompanhados por 10 anos para verificar a ocorrência de acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, angina ou procedimentos coronários, claudicação e insuficiência cardíaca congestiva. Essa equação foi avaliada em uma coorte canadense de pacientes com LES acompanhados entre 1970 e 2017, e apresentou a maior sensibilidade (61%) e a menor especificidade (64%) em comparação com outras calculadoras[24]. Embora o SLECRE tenha mostrado um desempenho aprimorado, isso pode estar relacionado à inclusão do anticorpo anticoagulante lúpico, que está fortemente associado a eventos trombóticos, mas não necessariamente à aterosclerose precoce[25].

O SLECRISK é um algoritmo de predição de risco de DCV recentemente publicado, desenvolvido em uma coorte americana de LES entre 1995 e 2019. As variáveis relacionadas ao LES selecionadas para esse algoritmo foram: duração da doença, creatinina, positividade para anti-dsDNA, anti-RNP, anticoagulante lúpico e anti-Ro, C4 baixo e atividade da doença. Os pacientes foram seguidos por 10 anos para avaliar a ocorrência de um evento cardiovascular adverso maior composto por infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e mortes cardiovasculares. A coorte foi predominantemente branca e o algoritmo pode ser especialmente útil para estimar o risco em pacientes com LES grave. Porém, ainda é necessário realizar a validação externa[26].

Drosos et al. compararam oito calculadoras, incluindo o ERG, ERG modificado e QRISK3, e demonstraram que todas subestimaram o alto risco cardiovascular dos pacientes com LES que apresentavam placa aterosclerótica nas artérias carótida ou femoral[27].

A avaliação de RCV específica para diferentes etnias também pode ser necessária, uma vez que um grande estudo populacional de RCV entre pessoas de etnia branca, sul-asiática, chinesa e negra que vivem no Canadá demonstrou uma diferença marcante nos perfis de risco CV, apesar do acesso universal aos cuidados de saúde[28]. Também foi observada uma diferença de risco cardiovascular relacionada a etnia em pacientes com lúpus, com menor risco de IAM em hispânicos e asiáticos, e sem elevação significativa para negros em comparação com brancos[29].

Outro fator importante a ser considerado é a evolução do tratamento do lúpus ao longo das décadas, particularmente a forte recomendação de minimizar o uso e a dosagem de glicocorticoides, juntamente com o surgimento de novos medicamentos biológicos[30,31]. Estudos comprovam que tanto os glicocorticoides quanto a atividade da doença contribuem para a aterosclerose[9,10]. Logo, incluir pacientes de épocas diferentes pode gerar um fator de confusão relevante nos estudos. Assim, a avaliação separada de coortes mais recentes torna-se particularmente pertinente para garantir uma validação mais robusta.

2 OBJETIVOS

Avaliar e comparar o desempenho do ERG, ERG modificado, SLECRE e QRISK3 na predição do risco cardiovascular de uma coorte miscigenada de pacientes com LES, em uma década contemporânea (2009-2021). Além disso, introduzimos um novo modelo simplificado, denominado Easy Atherosclerosis Risk Assessment for *systemic lupus erythematosus* (EASLE), com o objetivo de melhorar a acessibilidade para países em desenvolvimento e buscar um melhor desempenho.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo. Foram analisados os prontuários médicos eletrônicos com pelo menos uma consulta na divisão de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) a partir de 2009. Todos os pacientes incluídos preenchiam os critérios de classificação para LES da EULAR/ACR de 2019[32]. As informações necessárias para calcular os escores de risco, os dados clínicos, laboratoriais e demográficos foram obtidos através dos prontuários médicos eletrônicos nas consultas de 2009 a 2011. E então, a ocorrência de eventos cardiovasculares nos 10 anos subsequentes (2019-2021) foi cuidadosamente avaliada.

Figura 1 - Desenho do estudo

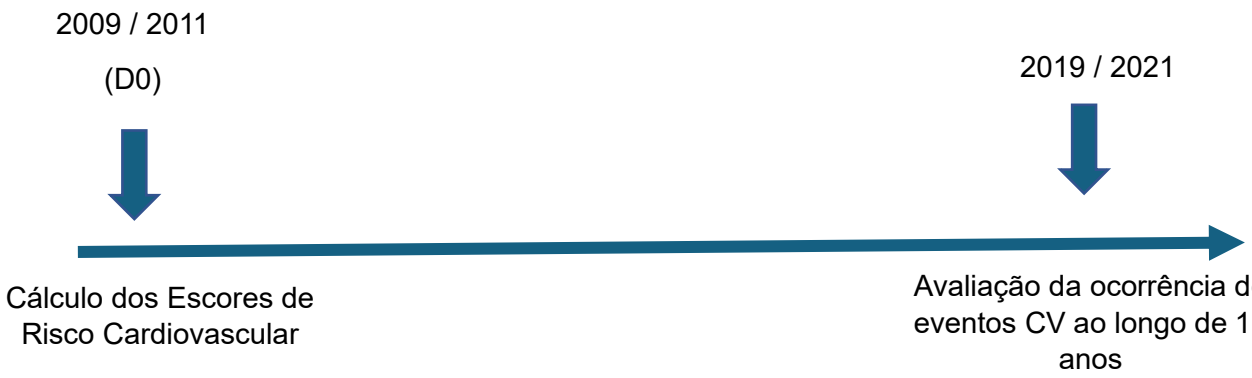


Figura 1 – Representação gráfica do desenho do estudo. Os dados necessários para o cálculo dos escores de risco cardiovascular foram coletados das consultas de 2009 a 2011 (D0), do prontuário eletrônico. Foi avaliada a ocorrência de eventos CV após 10 anos, em 2019 a 2021. Os eventos avaliados foram doença arterial coronariana (angina ou infarto agudo do miocárdio), acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório, tanto fatais quanto não fatais

3.2 Desfechos

A doença cardiovascular foi descrita como doença arterial coronariana (angina ou infarto agudo do miocárdio), acidente vascular cerebral isquêmico e ataque isquêmico transitório, tanto fatais quanto não fatais. E a raça foi autodeclarada em albina, amarela, branca, negra ou parda.

3.3 População

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico conforme os critérios de classificação para LES da EULAR/ACR de 2019[32] e com seguimento de 10 anos.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem:

- Qualquer evento cardiovascular prévio a entrada no estudo;

- Doenças autoimunes sobrepostas;

- Síndrome antifosfolípide confirmada;

- Idade inferior a 18 anos ao final do período;

- Menos de 10 anos de acompanhamento;

- Dados insuficientes.

3.4 Escores de Risco Cardiovascular

As variáveis do ERG foram avaliadas para todos os pacientes (idade, sexo, tratamento para hipertensão, HDL colesterol, colesterol total, presença de diabetes mellitus, tabagismo e pressão arterial sistólica)[18], assim como as variáveis para QRISK3 e SLECRE. O ERG modificado (ERGm) resulta da multiplicação das variáveis do ERG tradicional por dois[20].

O QRISK3 inclui, além das variáveis do ERG: etnia, histórico familiar de doença arterial coronariana precoce em parente de primeiro grau, presença de doença renal crônica, fibrilação atrial, migrânea, artrite reumatóide, SLE, transtornos mentais graves (esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão moderada/severa), diagnóstico ou tratamento para disfunção erétil, uso de antipsicóticos atípicos e glicocorticoides, altura e peso[21].

As variáveis do SLECRE incluem idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol, tabagismo, diabetes, escore médio do Índice de Atividade da Doença do

LES (SLEDAI)[33], histórico de anticoagulante lúpico e C3 baixo para estimar o risco CV em 10 anos[23].

Variáveis adicionais foram coletadas para avaliar seu potencial impacto no risco cardiovascular, como o perfil do LES, presença de acometimentos sistêmicos da doença (dermatológico, musculoesquelético, renal, neuropsiquiátrico, hematológico, seroso e vascular), classe histológica da nefrite lúpica (proliferativa, membranosa, mista ou dado ausente), complemento baixo, duração da doença, presença de anticorpos específicos (anti-dsDNA e anti-SM), histórico de anticorpos antifosfolípides (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-beta2 glicoproteina), peso (kg) e altura (cm) do paciente, pressão arterial sistólica (mmHg) e diastólica (mmHg), histórico de câncer, uso prévio e atual (no D0) de glicocorticoides e hidroxicloroquina, outras medicações em uso no D0 (estatinas e agentes hipoglicemiantes). A atividade de doença foi avaliada conforme o *Systemic lupus erythematosus disease activity index* (SLEDAI)[33], os critérios para estado de baixa atividade da doença segundo o *Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS)[34] e o dano acumulado baseado no índice de dano do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC/ACR)[35].

3.5 Análise Estatística

Os escores de risco cardiovascular foram descritos como valores mínimo e máximo, mediana, média e desvios padrão, de acordo com a ocorrência de eventos cardiovasculares, e comparados utilizando o teste t.
As curvas de características operacionais, *Receiver Operator Characteristic Curve* (ROC) e suas áreas sob a curva (AUC) foram calculadas para cada modelo e pontos de corte foram criados para maximizar a sensibilidade e especificidade das calculadoras na discriminação dos eventos cardiovasculares.

As sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN), e a acurácia foram calculados para cada escore de risco CV em 10 anos utilizando os pontos de corte de 20%, 10% e o ponto de corte derivado da curva ROC, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Sendo o ponto de corte de 10% definido como alto risco de DCV por ser o ponto de corte frequentemente utilizado na literatura para comparações entre os escores[22,24].

Dada a raridade dos eventos cardiovasculares, calculamos adicionalmente a acurácia balanceada, que é reconhecida como uma medida superior a acurácia para análise de eventos desbalanceados.

A associação entre as variáveis e a ocorrência de eventos cardiovasculares foi avaliada utilizando o teste qui-quadrado ou o teste de Fisher e o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram apresentadas como número (porcentagem) e comparadas usando os testes qui-quadrado ($\chi 2$) ou Fisher. Já as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana (intervalo interquartil) e comparadas com os testes T de Student ou Mann-Whitney, quando adequados.

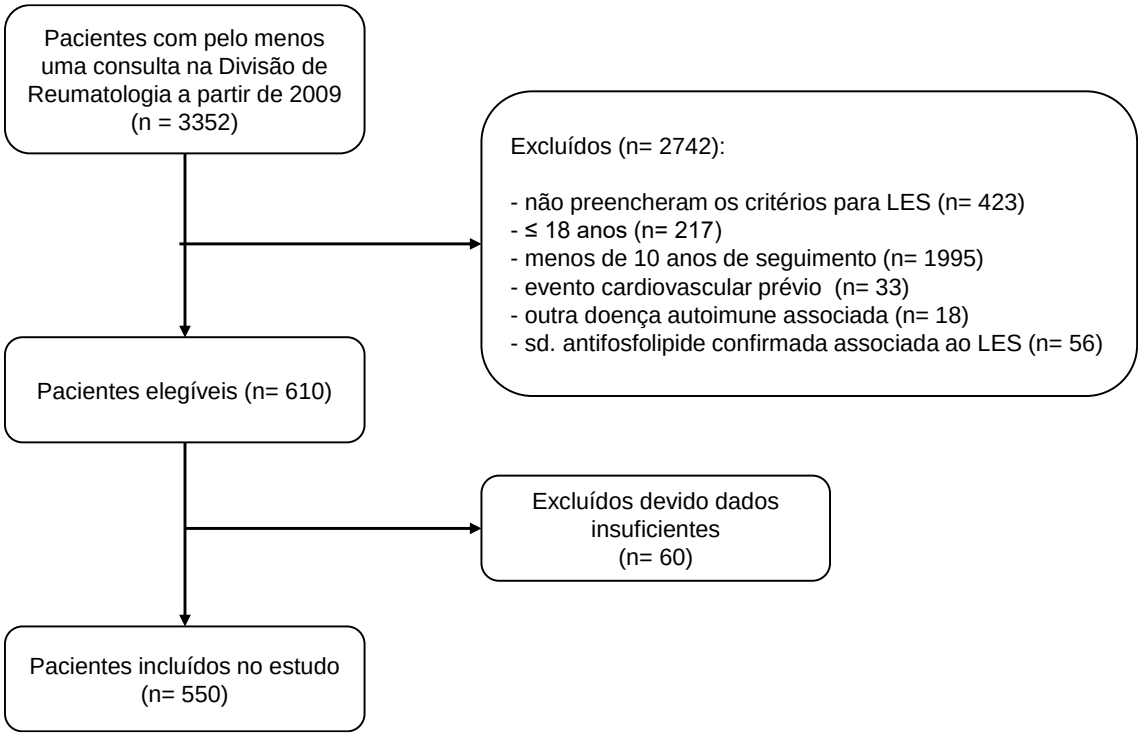
Para análises não ajustadas, as razões de chances (OR) foram calculadas utilizando regressão logística simples, e as variáveis com $p<0,10$ foram incluídas na regressão logística múltipla. As variáveis para o novo modelo foram selecionadas aplicando o método *stepwise backward*. Uma curva ROC foi plotada para o novo modelo, e a sensibilidade e especificidade determinadas com os pontos de corte dado pela curva ROC e de 10%.

Dados ausentes foram tratados pelo método de exclusão *listwise*, o que significa que apenas uma análise de casos completos foi usada para cada avaliação. O software SPSS (versão 22) foi utilizado para análise estatística, e a significância estatística foi definida como $p<0,05$.

4 RESULTADOS

Inicialmente, foram analisados um total de 3352 prontuários eletrônicos. Após aplicar os critérios de exclusão, 610 pacientes permaneceram elegíveis. Destes, 60 pacientes foram excluídos devido a dados insuficientes, resultando em 550 pacientes que entraram no estudo.

Figura 2 – Fluxograma de inclusões e exclusões do estudo



4.1 Dados demográficos, parâmetros da doença, comorbidades, tratamento e fatores de risco cardiovascular.

Os dados demográficos, parâmetros da doença, comorbidades, tratamentos e fatores de risco dos 550 pacientes com LES foram coletados dos prontuários médicos eletrônicos nas consultas de 2009 a 2011 (D0) e são apresentados na Tabela 1. Houve predominância feminina (91,3%) e branca (67,3%) com uma idade média de 37,9 anos. Quase metade dos pacientes apresentavam nefrite (45,5%) e a duração média da doença no início do seguimento foi de 8 anos. Outros fatores de risco para DCV também estavam presentes, como: tabagismo (n= 5,8%), diabetes mellitus (2,6%) e hipertensão arterial sistêmica (32,6%).

Tabela 1 - Dados demográficos, fatores de risco para DCV, características do LES, comorbidades e tratamento no D0 em 550 pacientes com lúpus

Variables	
Dados demográficos	
Idade (anos), média±DP	37,9 ± 11,4
Sexo masculino, n (%)	48 (8,7)
Etnia (negros e pardos), n (%)	102 (18,5)
Fatores de risco DCV	
Diabetes mellitus, n (%)	14[a] (2,6)
Hipertensão, n (%)	179[b] (32,6)
Doença vascular, n/N (%)	1[c] (0,2)
Doença renal crônica, n/N (%)	12 (2,2)
Tabagismo, n (%)	32[a] (5,8)
Pressão arterial sistólica (mmHg), média±DP	120,9 ± 12,1
Índice de massa corporal (Kg/m²), média±DP	25,8 ± 5,1
Colesterol total (mg/dL), média±DP	174,1 ± 47,9
Características do LES	
Nefrite, n/N (%)	250[b] (45,5)
Duração da doença(anos),mediana (mín.;máx.)	8 (1; 43)
SLEDAI, mediana (mín.; máx.)	2 (0; 26)
Dano acumulado, n (%)	260 (47,3)
Anti-dsDNA positivo, n (%)	393 (71,5)
C3 baixo, n (%)	478 (86,9)
Anticardiolipina positivo, n/N (%)	104[d] (19,1)
Anticoagulante lúpico positivo[e], n (%)	82 (13,7)
Tratamento em uso no D0	
Glicocorticoides, n (%)	371 (67,5)
Anti-hipertensivos, n (%)	241 (43,8)
Estatinas, n (%)	73 (13,3)
Hidroxicloroquina, n (%)	401 (72,9)

a= 2 pacientes com esse dado faltante; b= 1 paciente com esse dado faltante; c= 3 pacientes apresentavam dados ausentes sobre doença vascular; d= 5 pacientes apresentavam dados de anticardiolipina ausentes; e= os pacientes não preencheram os critérios para a síndrome do anticorpo antifosfolipíde.

4.2 Eventos Cardiovasculares e fatores de risco

Um total de 34 eventos (6,2%) cardiovasculares foram avaliados durante o período de observação de 10 anos. Desses, 19 (55,8%) foram doença arterial coronariana (9 anginas e 10 infartos agudos do miocárdio), 13 (38,2%) acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e 2 (5,9%) ataques isquêmicos transitórios. Houve 2 eventos fatais (5,9%).

Os pacientes com LES que apresentaram eventos cardiovasculares tinham, em média, idade mais avançada e maior duração de doença. Fumantes, pacientes em tratamento com anti-hipertensivos e em tratamento com estatinas apresentaram maior frequência de eventos CV do que os pacientes sem essas características na análise univariada. Níveis baixos de C3 e anticorpos anti-dsDNA positivos foram associados a uma menor frequência de eventos CV (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis associadas aos eventos cardiovasculares na análise univariada

Variável	OR	IC (95%)	P
Idade (anos)	1,07	(1,04; 1,09)	<0,001
Anti-hipertensivos	3,86	(1,77; 8,43)	<0,001
Tabagismo	6,28	(2,57; 15,33)	<0,001
C3 baixo	0,28	(0,13; 0,60)	0,002
Anti-dsDNA positivo	0,42	(0,21; 0,85)	0,014
Duração da doença	1,06	(1,02; 1,10)	0,002
Estatinas	3,00	(1,37; 6,56)	0,008

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; p, significância estatística foi definida como p<0,05

Após a análise de regressão logística múltipla, as variáveis que permaneceram estatisticamente significativas foram idade, uso de anti-hipertensivos e tabagismo, independentemente das outras características avaliadas (Tabela 3).

Tabela 3 - Variáveis incluídas no modelo final

Variável	OR	IC (95%)	P
Idade (anos)	1,044	(1,013; 1,077)	0,005
Anti-hipertensivos	3,18	(1,36; 7,42)	0,007
Tabagismo	3,17	(1,13; 8,87)	0,028

Regressão logística múltipla, método stepwise backward. OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; p, significância estatística foi definida como p<0,05

4.3 Desempenho das calculadoras de risco cardiovascular validadas

As médias dos escores de RCV em 10 anos foram mais altas nos pacientes com eventos cardiovasculares do que nos pacientes sem eventos, exceto para o SLECRE (Tabela 4).

Tabela 4 - Pontuações dos Escores de Risco Cardiovascular (ERG, ERGm, QRISK3, SLECRE) em pacientes com e sem eventos cardiovasculares

ESCORES DE RISCO CV EM 10 ANOS	EVENTO DCV		TOTAL	P
	Não (N = 516)	Sim (N = 34)	(N = 550)	
ERG				0,001
Média (%) ± DP	3 ± 3,7	6,2 ± 5,2	3,2 ± 3,9	
Mediana (mín.; máx.)	1,7 (0,2; 29,7)	6 (0,5; 22)	1,8 (0,2; 29,7)	
ERGm				0,001
Média (%) ± DP	6 ± 7,4	12,4 ± 10,3	6,4 ± 7,7	
Mediana (mín.; máx.)	3,4 (0,4; 59,3)	11,9 (1,1; 44)	3,5 (0,4; 59,3)	
QRISK3				0,001
Média (%) ± DP	5,7 ± 7,1	10,1 ± 8,5	6 ± 7,3	
Mediana (mín.; máx.)	3,5 (0,1; 96,5)	8,2 (0,9; 42,5)	3,6 (0,1; 96,5)	
SLECRE				0,700
Média (%) ± DP	19,1 ± 10,9	19,7 ± 7,8	19,1 ± 10,8	
Mediana (mín.; máx.)	17,2 (0; 60,4)	19,3 (4,9; 36,5)	17,3 (0; 60,4)	

CV, cardiovascular; DCV, doença cardiovascular; ERG, Escore de risco global de Framingham; ERGm, Escore de risco global de Framingham; QRISK3, QRESEARCH version 3; SLECRE, *SLE Cardiovascular Risk Equation.*

A Tabela 5 mostra uma comparação entre sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia das calculadoras de risco CV em 10 anos, utilizando os pontos de corte de 20%, 10% e o derivado da curva ROC. Todas as calculadoras avaliadas apresentaram um VPP subótimo e um VPN elevado.

Tabela 5 - Comparação de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia entre as calculadoras de risco cardiovascular em 10 anos, utilizando diferentes pontos de corte, 10%, 20% e o derivado da curva ROC

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Acurácia Balanceada (%)
Ponto de corte de 10%						
ERG ≥ 10%	17,6 (6,8; 34,5)	94,4 (92; 96,2)	17,1 (6,6; 33,6)	94,6 (92,2; 96,4)	89,6 (87,2; 92)	56,0
ERGm ≥ 10%	58,8 (40,7; 75,4)	84,9 (81,5; 87,9)	20,4 (12,9; 29,7)	96,9 (94,9; 98,3)	83,2 (80,2; 86,2)	71,9
QRISK3 ≥ 10%	38,2 (22,2; 56,4)	86,4 (83,2; 89,3)	15,7 (8,6; 25,3)	95,5 (93,2; 97,2)	83,5 (80,5; 86,5)	62,3
SLECRE ≥ 10%	91,2 (76,3; 98,1)	22,3 (18,8; 26,1)	7,18 (4,9; 10)	97,5 (92,7; 99,5)	26,5 (23; 30)	56,7
Ponto de corte de 20%						
ERG ≥ 20%	2,94 (0,1; 15,3)	98,8 (97,5; 99,6)	14,3 (0,4; 57,9)	93,9 (91,6; 95,8)	92,9 (90,8; 95)	50,9
ERGm ≥ 20%	17,6 (6,8; 34,5)	94,4 (92; 96,2)	17,1 (6,6; 33,6)	94,6 (92,2; 96,4)	89,6 (87,2; 92)	56,0
QRISK3 ≥ 20%	11,8 (3,3; 27,5)	96,3 (94,3; 97,8)	17,4 (5; 38,8)	94,3 (92; 96,1)	91,1 (88,8; 93,4)	54,0
SLECRE ≥ 20%	44,1 (27,2; 62,1)	61,2 (56,9; 65,5)	6,98 (4; 11,2)	94,3 (91,3; 96,6)	60,2 (56,3; 64,1)	52,7
Ponto de corte derivado da curva ROC						
ERG ≥ 2,84%	64,7 (46,5; 80,3)	68 (63,8; 72)	11,8 (7,5; 17,3)	96,7 (94,3; 98,3)	67,8 (64,1; 71,5)	66,4
ERGm ≥ 5,68%	64,7 (46,5; 80,3)	68 (63,8; 72)	11,8 (7,5; 17,3)	96,7 (94,3; 98,3)	67,8 (64,1; 71,5)	66,4
QRISK3 ≥ 4,97%	76,5 (58,8; 89,3)	63,4 (59,1; 67,5)	12,1 (8,1; 17,2)	97,6 (95,3; 99)	64,2 (60,4; 68)	69,9
SLECRE ≥ 17,9%	58,8 (40,7; 75,4)	53,5 (49,1; 57,9)	7,69 (4,8; 11,6)	95,2 (92; 97,3)	53,8 (49,8; 57,8)	56,2

Medidas diagnósticas são apresentadas em porcentagem (%) com intervalo de confiança de 95%. ERG, Escore de risco global de Framingham; ERGm, Escore de risco global de Framingham; QRISK3, QRESEARCH version 3; SLECRE, *SLE Cardiovascular Risk Equation*; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

Usando curvas ROC, foram plotados novos pontos de corte específicos para cada calculadora, que maximizaram a sensibilidade e a especificidade. Esses novos pontos de corte encontrados foram, respectivamente, 2,84% para o ERG, 5,68% para o ERGm, 4,97% para o QRISK3 e 17,9% para o SLECRE (Figura 3).

Figura 3 - Curvas de características operacionais, áreas sob a curva e novos pontos de corte

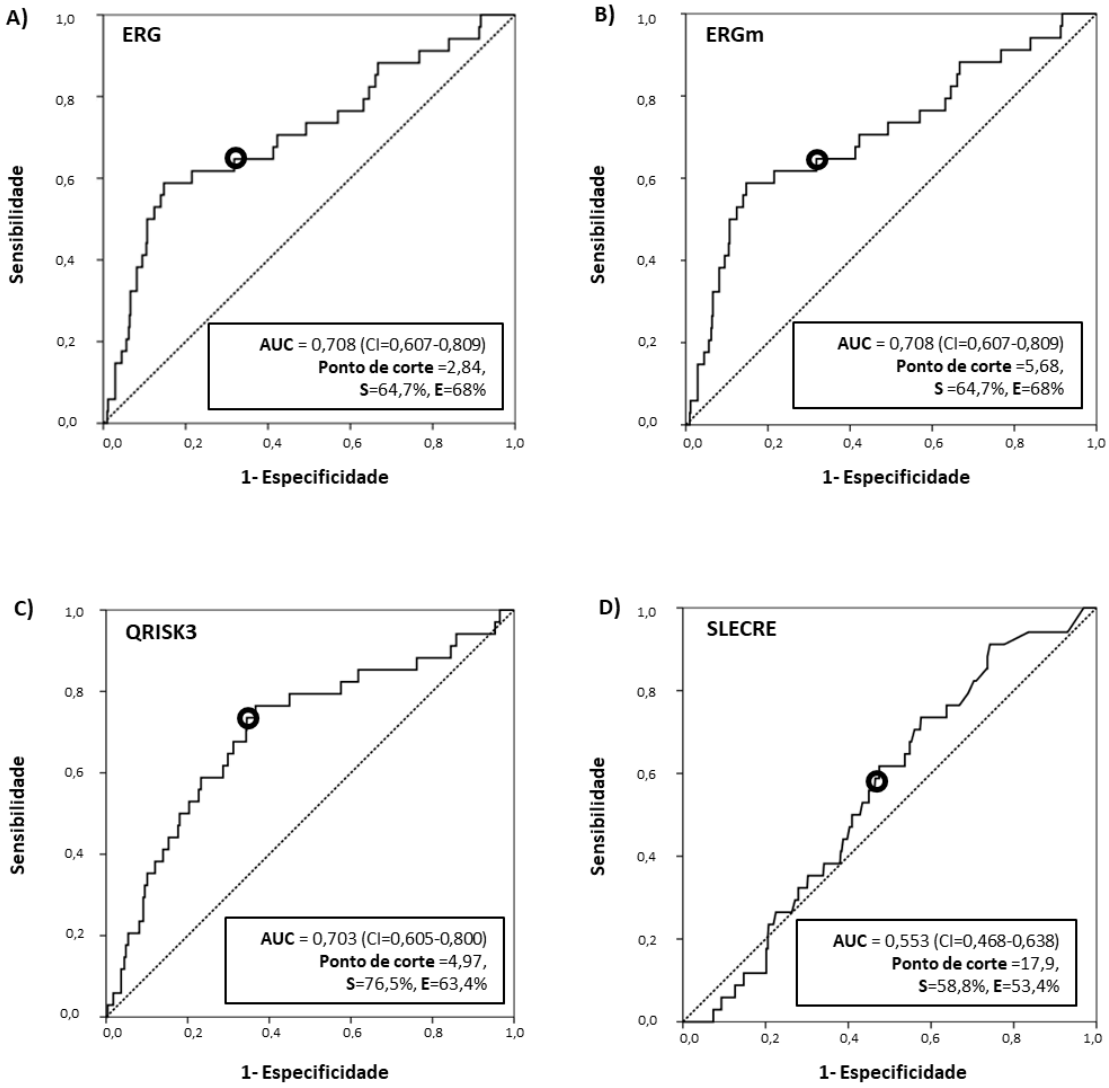


Figura 3 – Representação gráfica das *Receiver Operator Characteristic Curves* (ROC) e suas áreas sob a curva (AUC), utilizando os novos pontos de corte derivados da curva ROC para cada escore de RCV; ERG, Escore de risco global de Framingham; ERGm, Escore de risco global de Framingham modificado; QRISK3, QRESEARCH version 3; SLECRE, *SLE Cardiovascular Risk Equation*.

4.4 Novo Modelo de Risco Cardiovascular

Um novo modelo de risco CV foi desenvolvido, objetivando uma abordagem simplificada de avaliação, baseada apenas nas variáveis independentes identificadas na análise de regressão logística múltipla (idade, tratamento para hipertensão e tabagismo). Essa abordagem simplificada está alinhada com os desafios frequentemente observados em países em desenvolvimento, facilitando métodos de

avaliação de risco mais acessíveis nesses contextos. Portanto, a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares nos pacientes pode ser dada pelo modelo abaixo:

$$Prob(evento\ CV) = \frac{e^{-5{,}37+0{,}043*Idade+1{,}16*(tratamento\ anti-HAS)-1{,}15*(Tabagismo)}}{1+e^{-5{,}37+0{,}043*Idade+1{,}16*(tratamento\ anti-HAS)-1{,}15*(Tabagismo)}}$$

A sensibilidade para o novo modelo, Easy Atherosclerosis Risk Assessment for *systemic lupus erythematosus* (EASLE), foi de 55,9% e a especificidade de 86,8% no ponto de corte de 10% (Tabela 6). O novo ponto de corte derivado da curva ROC foi de 6,91%.

Tabela 6 - Discriminação da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia do novo modelo (EASLE), usando diferentes pontos de corte, 10%, 20% e o derivado da curva ROC

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Acurácia Balanceada (%)
EASLE ≥ 10%	55,9 (37,9; 72,8)	86,8 (83,5; 89,6)	21,8 (13,7; 32)	96,7 (94,7; 98,2)	84,9 (82; 87,8)	71,3
EASLE ≥ 20%	29,4 (15,1; 47,5)	97,1 (95,2; 98,4)	40 (21,1; 61,3)	95,4 (93,2; 97)	92,9 (90,8; 95)	63,2
EASLE ≥ 6.91%	67,6 (49,5; 82,6)	76,7 (72,8; 80,2)	16,1 (10,5; 23,1)	97,3 (95,2; 98,6)	76,1 (72,7; 79,5)	72,2

Medidas diagnósticas são apresentadas em porcentagem (%) com intervalo de confiança de 95%. EASLE, Easy Atherosclerosis Risk Assessment for systemic lupus erythematosus (EASLE); VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; ROC, Receiver Operator Characteristic Curves

4.5 Comparação das calculadoras de RCV validadas com o novo modelo

Ao compararmos os escores já existentes com o novo modelo proposto (EASLE) adotando o ponto de corte de 10%, O ERGm teve a maior acurácia balanceada (71,9%). A acurácia balanceada do EASLE foi de 71,3%.

Tabela 7 - Comparação de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e Acurácia entre as calculadoras RCV em 10 anos validadas e o novo modelo, utilizando o ponto de corte de 10%

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)	Acurácia Balanceada (%)
ERG	17,6 (6,8; 34,5)	94,4 (92; 96,2)	17,1 (6,6; 33,6)	94,6 (92,2; 96,4)	89,6 (87,2; 92)	56,0
ERGm	58,8 (40,7; 75,4)	84,9 (81,5; 87,9)	20,4 (12,9; 29,7)	96,9 (94,9; 98,3)	83,2 (80,2; 86,2)	71,9
QRISK3	38,2 (22,2; 56,4)	86,4 (83,2; 89,3)	15,7 (8,6; 25,3)	95,5 (93,2; 97,2)	83,5 (80,5; 86,5)	62,3
SLECRE	91,2 (76,3; 98,1)	22,3 (18,8; 26,1)	7,18 (4,9; 10)	97,5 (92,7; 99,5)	26,5 (23; 30)	56,7
EASLE	55,9 (37,9; 72,8)	86,8 (83,5; 89,6)	21,8 (13,7; 32)	96,7 (94,7; 98,2)	84,9 (82; 87,8)	71,3

Medidas diagnósticas são apresentadas em porcentagem (%) com intervalo de confiança de 95%. ERG, Escore de risco global de Framingham; ERGm, Escore de risco global de Framingham; QRISK3, QRESEARCH version 3; SLECRE, *SLE Cardiovascular Risk Equation*; EASLE, Easy Atherosclerosis Risk Assessment for systemic lupus erythematosus; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo.

A área sob a curva (AUC) do novo modelo foi de 0,752 (IC95%: 0,658-0,847) no ponto de corte de 10% (Figura 4).

Figura 4 – Comparação das Curvas de características operacionais e suas áreas sob a curva das calculadoras já validadas e do novo modelo (EASLE), utilizando o ponto de corte de 10%

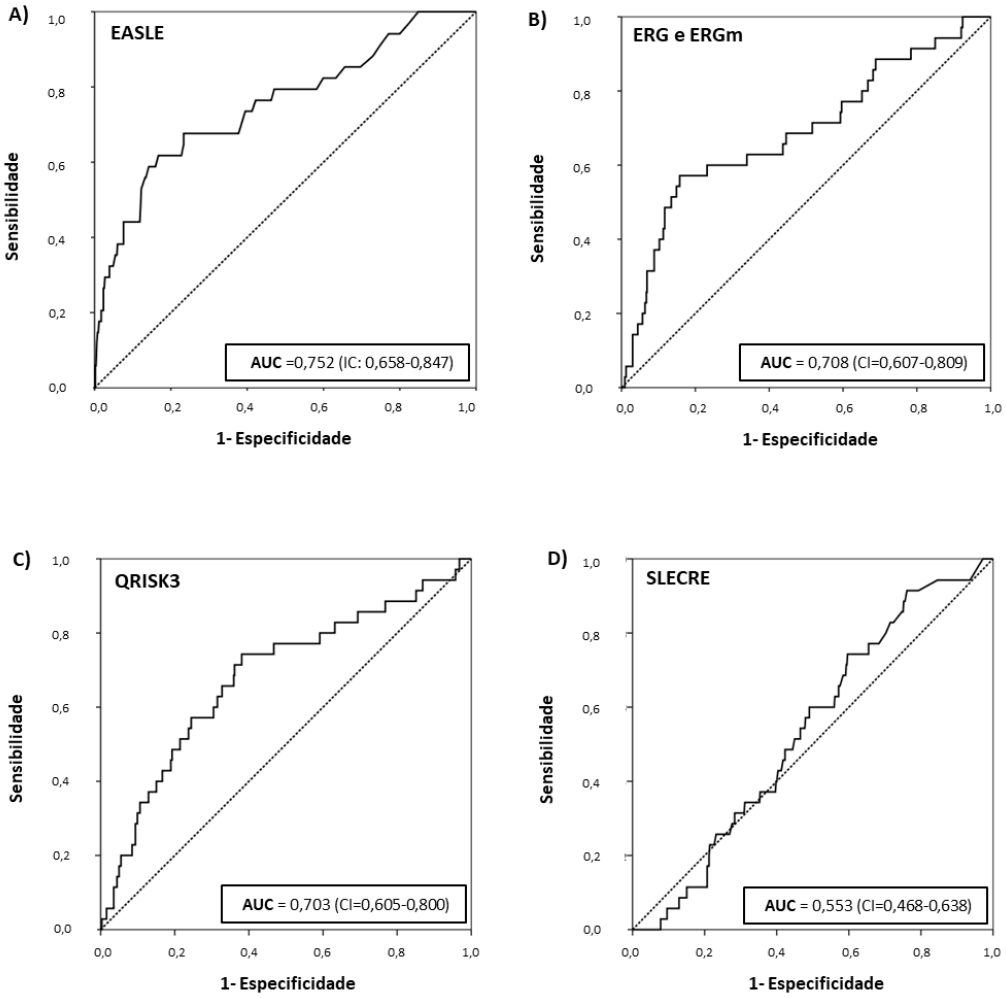


Figura 4 – Representação gráfica das *Receiver Operator Characteristic Curves* (ROC) e suas áreas sob a curva (AUC) dos escores de risco CV já validados e do novo modelo, utilizando o ponto de corte de 10%. EASLE, Easy Atherosclerosis Risk Assessment for systemic lupus erythematosus; ERG, Escore de risco global de Framingham; ERGm, Escore de risco global de Framingham modificado; QRISK3, QRESEARCH version 3; SLECRE, *SLE Cardiovascular Risk Equation*.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que as calculadoras de risco cardiovascular, ERGm e EASLE apresentaram desempenhos comparáveis e mostraram superioridade em termos de acurácia balanceada em relação aos outros escores, em uma população miscigenada com LES. O EASLE surge como uma nova e promissora alternativa simplificada para avaliação de risco cardiovascular em países em desenvolvimento.

Uma das forças do estudo atual está na avaliação de uma população miscigenada, como a população brasileira. Nossa população se identificou como branca (67,3%) em sua maioria, no entanto, a composição étnica da população brasileira é bastante heterogênea, resultado de 5 séculos de miscigenação entre povos indígenas, europeus e africanos, tornando a população brasileira única em termos de ancestralidade genética. Portanto, indivíduos brasileiros que se identificam como negros ou brancos frequentemente são miscigenados podendo ter origens em diferentes grupos étnicos[36]. Isso é essencial para validar as calculadoras de risco cardiovascular existentes, pois há uma grande variabilidade na incidência de eventos CV entre as diferentes etnias[28]. E também foi observado diferença no risco de DCV entre os grupos étnico-raciais em pacientes lúpicos, com menor risco de IAM entre hispânicos e asiáticos, enquanto o risco de AVC foi maior entre negros e hispânicos em comparação aos brancos[29]. Porém, as calculadoras atuais foram desenvolvidas em população majoritariamente caucasiana[23,24,26].

Além disso, este estudo excluiu outras doenças autoimunes, particularmente a síndrome antifosfolípide (SAF) secundária, na qual a fisiopatologia da DCV é caracterizada predominantemente por trombose mediada por autoanticorpos[37]. A síndrome antifosfolípide não tem associação definitiva com aterosclerose precoce[25,38], sendo que o anticoagulante lúpico é fortemente associado com trombose no LES[39] e o escore ajustado para SAF (*adjusted Global AntiphosPholipid Syndrome Score*, aGAPSS) apresentou maior taxa de detecção de DCV em pacientes com anticorpos antifosfolípides, após adicionar ao escore os fatores de risco CV tradicionais, obesidade, diabetes e tabagismo[40]. Sendo assim, o tratamento padrão para SAF trombótica é a anticoagulação e não o uso de antiplaquetários. A importância da estratificação do risco cardiovascular é determinar se a profilaxia antiplaquetária para aterosclerose é indicada[18]. A exclusão de pacientes com síndrome antifosfolípide

secundária confirmada talvez explique o pior desempenho do SLECRE em nossa população, uma vez que o anticoagulante lúpico tem uma contribuição relevante para o sistema de pontuação do SLECRE[23].

Outra vantagem do presente estudo foi a inclusão de uma coorte recente, acompanhada ao longo da última década (de 2009 a 2019), o que a diferencia de estudos anteriores que incluíram coortes datadas desde 1970. Isso é relevante, pois o tratamento do LES evoluiu muito nas últimas décadas, com novas modalidades terapêuticas[30,31], como os biológicos, práticas importantes de poupar o uso de glicocorticoide e conceitos aprimorados de tratamento baseado em metas[41]. O aumento de risco CV associado ao uso glicocorticoides foi descrito como dose-dependente, com altas doses e a dose cumulativa da medicação aumentando esse risco[9,42]. Porém, novos estudos têm demonstrado aumento de risco CV mesmo em doses baixas (<5mg)[43]. Portanto, as recomendações do EULAR são limitar a exposição ao glicocorticoides a menor dose eficaz para controlar a doença, pelo menor período possível e eventualmente, a suspensão da medicação para reduzir os danos cardiovasculares[13]. E os novos tratamentos com biológicos e imunossupressores têm tornado possível um maior controle da atividade da doença com uso de menores doses de glicocorticoides[40]. Estudos têm demonstrado um efeito protetor cardiovascular da hidroxicloroquina[44,45] com benefícios no perfil lipídico[46], sendo recomendado seu uso em todos os pacientes com LES também com o objetivo de reduzir o risco de DCV[13].

As calculadoras têm o objetivo de identificar os pacientes com maior risco de DCV, portanto, espera-se uma alta sensibilidade com uma boa especificidade. Então, testamos novos pontos de corte objetivando maximizar a sensibilidade e a especificidade dos escores. Outros estudos, também têm proposto pontos de corte mais baixos para classificação de moderado/alto risco cardiovascular na população lúpica[22,24]. No presente estudo, houve uma melhora relevante no desempenho das calculadoras de risco CV com a definição de novos pontos de corte para moderado/alto risco, específicos para cada algoritmo, mas ainda com desempenho insatisfatório. Com os novos pontos de corte, conseguimos equilibrar a sensibilidade e a especificidade, mas o valor preditivo positivo (VPP) permaneceu em níveis muito baixos para todas as calculadoras de risco CV. Para os escores validados, o ponto de

corte de 4,97% encontrado na curva ROC do QRISK3 apresentou o desempenho mais equilibrado, em concordância com os achados de estudos anteriores[24,47].

Utilizando o ponto de corte de 10% para alto risco cardiovascular, a sensibilidade do ERG encontrada na população brasileira com LES foi de 17,6%, comparável ao que foi previamente descrito na literatura (variando de 6,8% a 22%), e a sensibilidade do ERGm foi de 58,8%, maior do que a descrita anteriormente (variando de 34,5% a 46%)[20,24]. A sensibilidade do QRISK3 em nossa população foi de 38,2%, inferior aos 45,3% encontrados na população americana[22]. E a sensibilidade do SLECRE foi de 91,2%, muito maior do que a descrita anteriormente (61%) na população canadense, no entanto, com uma especificidade bem menor de 22,3% (anteriormente publicada como 64%)[24]. A variabilidade observada pode ser atribuída as diferenças nos critérios de inclusão e exclusão, diversidade étnica e perfil do LES, particularmente no que diz respeito aos diferentes protocolos de tratamento. Notavelmente, nossa coorte abrange um período caracterizado por fortes recomendações para minimizar o uso de glicocorticoides e reflete a década pós-biológicos[41].

É um desafio o desenvolvimento de um modelo para detectar eventos raros, como os eventos de DCV em uma população com LES que apresenta uma prevalência de cerca de 5%, apenas. O desequilíbrio de não eventos em comparação com os eventos é o que traz complexidades para os modelos, como um VPP baixo. E embora a acurácia seja frequentemente usada para avaliar e comparar o desempenho desses modelos[20,24], o uso da Acurácia Balanceada seria a melhor abordagem para dados tão desequilibrados, pois reflete a capacidade do modelo de acertar os casos (evento e não evento) e não apenas o mais frequente (não evento, neste caso). Em nossa análise, a Acurácia Balanceada também foi utilizada nas comparações e revelou que as calculadoras atuais têm baixa acurácia balanceada na população com lúpus, exceto pelo ERGm, que demonstrou o desempenho mais favorável no ponto de corte de 10%, embora os níveis de sensibilidade e o valor preditivo positivo para essa população diversa tenham permanecido abaixo dos limiares desejáveis.

Ainda não existem recomendações bem definidas sobre as estratégias de prevenção de DCV, como o uso de estatinas e aspirina para prevenção primária em pacientes com LES[13]. E atualmente, extrapolamos as recomendações da população geral, por falta de escores de risco com melhor acurácia para o LES[13]. Diante disso,

desenvolvemos um novo escore de risco cardiovascular chamado Easy Atherosclerosis Risk Assessment for *systemic lupus erythematosus* (EASLE), para uma avaliação mais fácil e prática baseada exclusivamente nas variáveis independentes identificadas através da regressão logística múltipla.

De fato, o EASLE representa um sistema de avaliação de fácil aplicação na rotina clínica, que requer apenas 3 variáveis: idade, presença de tabagismo e tratamento anti-hipertensivo, sendo menos do que as sete variáveis necessárias para o ERG[18]. Vale ressaltar que nenhuma das variáveis necessárias para o cálculo do EASLE requer testes laboratoriais adicionais ou avaliação clínica. Isso simplifica o processo de estratificação de risco cardiovascular no paciente com LES, tornando-o mais eficiente e prático para uso em consultas clínicas de rotina e em países em desenvolvimento com dificuldade de acesso a exames laboratoriais.

Embora os três fatores usados para a avaliação do escore de EASLE estejam alinhados com os fatores de risco cardiovascular tradicionais[11,18], seu significado e peso no modelo atual divergem dos encontrados no ERG/ERGm. Destacamos que os participantes que apresentaram eventos positivos tinham uma idade média de 48 anos, consideravelmente mais jovens do que os geralmente relatados na população geral com eventos positivos (> 60 anos). Interessantemente, embora o diagnóstico de hipertensão não tenha sido associado a eventos positivos, o uso de medicamentos anti-hipertensivos foi associado. A possível explicação para essa constatação é o uso frequente de bloqueadores dos receptores da angiotensina ou inibidores da enzima conversora da angiotensina, como antiproteinúricos em pacientes com nefrite lúpica[13,48]. De fato, a proteinúria é reconhecida universalmente como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular[49]. Especulamos que o uso desses medicamentos anti-hipertensivos provavelmente sirva como um marcador de nefrite lúpica anterior, que é um conhecido fator de risco CV[6].

Para nossa surpresa, o C3 baixo e o anti-DNA positivo foram fatores protetores para DCV na análise univariada. É sabido que essas variáveis são associadas a atividade da doença, compondo o SLEDAI[33], logo esperava-se que aumentassem o risco cardiovascular e não, que diminuíssem o risco. Acreditamos que esses marcadores (C3 baixo e anti-DNA positivo) indiquem os pacientes que estavam com a doença mais ativa na avaliação inicial (D0) e, portanto, tiveram o LES tratado mais agressivamente, resultando em redução do RCV em 10 anos. Sendo que essas

variáveis não se mantiveram significativas na análise de regressão logística que avaliou as variáveis isoladamente, não entrando para o modelo final.

O EASLE demonstrou desempenho comparável ao ERGm dentro da população diversa com lúpus. Embora a sensibilidade e os valores preditivos positivos tenham ficado abaixo dos limiares ótimos, ambos os modelos exibiram forte acurácia balanceada, especificidade e valor preditivo negativo, superando as outras calculadoras de risco de DCV disponíveis. Esses achados destacam as forças do EASLE e do ERGm em fornecer avaliações confiáveis de risco cardiovascular para essa população.

As limitações do nosso estudo foram o desenho retrospectivo e o desafio inerente da falta de dados nos prontuários eletrônicos. Um dado que poderia ter melhorado o desempenho do EASLE seria a dose cumulativa histórica de glicocorticoide, no entanto, o desenho retrospectivo dificultou a coleta desses dados, impedindo que essa variável fosse avaliada. Além disso, como a coorte estudada teve poucos eventos de DCV, não foi possível validar o novo modelo proposto (EASLE). Uma validação externa ainda é necessária para confirmar nossos achados.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo envolvendo uma população diversa e contemporânea de LES destaca a eficácia do ERGm entre as ferramentas existentes de avaliação de risco CV. Além disso, introduzimos um novo instrumento EASLE, que não apenas demonstra desempenhos comparáveis ao ERGm, mas também oferece maior acessibilidade, particularmente para países em desenvolvimento, pois não requer testes laboratoriais. Isso torna o EASLE uma calculadora valiosa para ampla aplicação em diversos cenários de cuidados de saúde.

7 ANEXOS – SUPLEMENTAR A TABELA 1

	Evento CV		OR	IC (95%)	p
	Não	Sim			
Idade (anos)			1,068	(1,039; 1,098)	<0,001
média ± DP	37,3 ± 10,9	47,3 ± 13,9			
Sexo					0,206
Feminino	473 (94,2)	29 (5,8)	1		
Masculino	43 (89,6)	5 (10,4)	1,897	(0,698; 5,151)	
Etnia					0,889
Não negro	420 (93,8)	28 (6,3)	1		
Negro	96 (94,1)	6 (5,9)	0,938	(0,378; 2,327)	
IMC (Kg/m²)			1,059	(0,995; 1,128)	0,071
média ± DP	25,7 ± 5,1	27,4 ± 5,1			
PAS (mmHg)			1,002	(0,973; 1,031)	0,918
média ± DP	120,8 ± 12,1	121,1 ± 11,4			
PAD (mmHg)			1,034	(0,993; 1,076)	0,103
média ± DP	78,8 ± 8	81,2 ± 10,4			
Uso de anti-hipertensivos					**<0,001**
Não	300 (97,1)	9 (2,9)	1		
Sim	216 (89,6)	25 (10,4)	3,858	(1,766; 8,431)	
Tabagismo					**<0,001**
Não	490 (95)	26 (5)	1		
Sim	24 (75)	8 (25)	6,282	(2,574; 15,33)	
Diabetes					0,597
Não	501 (93,8)	33 (6,2)	1		
Sim	13 (92,9)	1 (7,1)	1,168	(0,148; 9,202)	
Hipertensão					0,139
Não	351 (94,9)	19 (5,1)	1		
Sim	164 (91,6)	15 (8,4)	1,69	(0,84; 3,41)	
Anticoagulante lúpico positivo					0,512
Não	474 (94)	30 (6)	1		
Sim	41 (91,1)	4 (8,9)	1,541	(0,518; 4,589)	
C3 baixo					**0,002**
Não	61 (84,7)	11 (15,3)	1		
Sim	455 (95,2)	23 (4,8)	0,28	(0,13; 0,603)	
Febre					>0,999
Não	481 (93,8)	32 (6,2)	1		
Sim	35 (94,6)	2 (5,4)	0,859	(0,198; 3,733)	
Cutâneo					0,612
Não	73 (92,4)	6 (7,6)	1		
Sim	443 (94,1)	28 (5,9)	0,769	(0,308; 1,922)	
Musculoesquelético					0,350
Não	49 (98)	1 (2)	1		
Sim	467 (93,4)	33 (6,6)	3,463	(0,463; 25,87)	

Nefrite					0,371
Não	283 (94,6)	16 (5,4)	1		
Sim	232 (92,8)	18 (7,2)	1,372	(0,685; 2,751)	
Serosite					0,355
Não	372 (94,4)	22 (5,6)	1		
Sim	144 (92,3)	12 (7,7)	1,409	(0,68; 2,922)	
Neuropsiquiátrico					0,128
Não	445 (94,5)	26 (5,5)	1		
Sim	71 (89,9)	8 (10,1)	1,928	(0,84; 4,427)	
Hematológico					0,906
Não	233 (94)	15 (6)	1		
Sim	283 (93,7)	19 (6,3)	1,043	(0,518; 2,098)	
Vasculite					0,167
Não	388 (94,6)	22 (5,4)	1		
Sim	127 (91,4)	12 (8,6)	1,666	(0,802; 3,463)	
História de dano acumulado					0,704
Não	271 (93,4)	19 (6,6)	1		
Sim	245 (94,2)	15 (5,8)	0,873	(0,434; 1,756)	
Anti-dsDNA positivo					**0,014**
Não	141 (89,8)	16 (10,2)	1		
Sim	375 (95,4)	18 (4,6)	0,423	(0,21; 0,852)	
Anti-Sm positivo					0,228
Não	308 (92,8)	24 (7,2)	1		
Sim	204 (95,3)	10 (4,7)	0,629	(0,295; 1,343)	
Anti-cardiolipina positivo					0,826
Não	413 (93,7)	28 (6,3)	1		
Sim	98 (94,2)	6 (5,8)	0,903	(0,364; 2,241)	
LLDAS					0,413
Não	396 (94,3)	24 (5,7)	1		
Sim	120 (92,3)	10 (7,7)	1,375	(0,64; 2,956)	
Doença renal crônica					0,168
Não	502 (94)	32 (6)	1		
Sim	10 (83,3)	2 (16,7)	3,137	(0,66; 14,926)	
Doença mental grave					>0,999
Não	492 (93,7)	33 (6,3)	1		
Sim	23 (95,8)	1 (4,2)	0,648	(0,085; 4,95)	
História de cancer					0,569
Não	502 (93,8)	33 (6,2)	1		
Sim	12 (92,3)	1 (7,7)	1,268	(0,16; 10,048)	
Colesterol total (mg/dL)			1	(0,993; 1,008)	0,902
média ± DP	174 ± 47,7	175 ± 51,7			
Uso de estatinas no D0					**0,008**
Não	453 (95)	24 (5)	1		
Sim	63 (86,3)	10 (13,7)	2,996	(1,369; 6,558)	
Uso de Hidroxicloroquina no D0					0,933
Não	140 (94)	9 (6)	1		
Sim	376 (93,8)	25 (6,2)	1,034	(0,471; 2,27)	

Uso de Glicocorticóides no D0					0,465
Não	166 (92,7)	13 (7,3)	1		
Sim	350 (94,3)	21 (5,7)	0,766	(0,374; 1,568)	
SLEDAI			0,945	(0,855; 1,044)	0,834
mediana (mín,; máx,)	2 (0; 26)	2 (0; 10)			
Duração da doença (anos)			1,063	(1,024; 1,103)	**0,002**
mediana (mín,; máx,)	7 (1; 43)	11 (1; 41)			

IMC, Índice de Massa Corporal; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica; SLEDAI, SLE Disease Activity Index; LLDAS, Lupus low disease activity state

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000- 2019. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (2020). Accessed 26 November, 2023.

2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. BMJ 2018; 361: k1036.

3. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. Arthritis Rheum 2003; 48: 3159–67.

4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol 1997; 145: 408–15.

5. 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: 2331-7.

6. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, et al. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. Lupus. 2016 Apr;25(5):525-31.

7. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, -A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. PLoS One. 2017 Apr 17;12(4):e0174572.

8. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. Heart 2004; 90: 859–65.

9. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. Am J Epidemiol 2012; 176: 708–19.

10. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999 Jan;42(1):51-60.

11. Zeller CB, Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. Curr Cardiol Rev. 2008 May;4(2):116-22.

12. Nived O, Ingvarsson RF, Jöud A, et al. Disease duration, age at diagnosis and organ damage are important factors for cardiovascular disease in SLE. Lupus Sci Med. 2020 Jun;7(1):e000398.

13. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2022 Jun; 81(6): 768-779.

14. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2020; 0: 1-12.

15. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomides APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Adv Rheumatol. 2018 May 24;58(1):2.

16. Reis-Neto ETD, Seguro LPC, Sato EI, et al. II Brazilian Society of Rheumatology consensus for lupus nephritis diagnosis and treatment. Adv Rheumatol. 2024 Jun 18;64(1):48. doi: 10.1186/s42358-024-00386-8. Erratum in: Adv Rheumatol. 2024 Oct 29;64(1):82.

17. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97: 1837–47.

18. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008; 117(6): 743-53.

19. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, et al. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. Am Heart J. 2007 May; 153(5): 722-31, 731.e1-8.

20. Urowitz MB, Ibañez D, Su J, et al. Modified Framingham risk factor score for systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2016; 43: 875–9.

21. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ 2017; 357: j2099.

22. Zhu L, Singh M, Lele S, et al. Assessing the validity of QRISK3 in predicting cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2022 Feb; 9(1): e000564.

23. Petri MA, Barr E, Magder LS. Development of a systemic lupus erythematosus cardiovascular risk equation. Lupus Sci Med. 2019 Oct 10; 6(1): e000346.

24. Sivakumaran J, Harvey P, Omar A, et al. Assessment of cardiovascular risk tools as predictors of cardiovascular disease events in systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2021 May; 8(1): e000448.

25. Andrade D, Bortolotto L, Bonfá E, et al. Primary antiphospholipid syndrome: absence of premature atherosclerosis in patients without traditional coronary artery disease risk factors. Lupus. 2016 Apr; 25(5): 472-8.

26. Choi MY, Guan H, Yoshida K, et al. Personalizing cardiovascular risk prediction for patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2024 Aug; 67: 152468.

27. Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, et al. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. Eur J Prev Cardiol. 2021 Apr 23; 28(3): 346-352.

28. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Comparison of cardiovascular risk profiles among ethnic groups using population health surveys between 1996 and 2007. CMAJ. 2010 May 18; 182(8): E301-10.

29. Barbhaiya M, Feldman CH, Guan H, et al. Race/Ethnicity and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017 Sep; 69(9): 1823-1831.

30. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody

that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011 Dec; 63(12): 3918-30.

31. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-center cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis. 2013 Aug; 72(8): 1280-6.

32. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019 Sep; 71(9): 1400-1412.

33. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002; 29(2): 288–29

34. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Ann Rheum Dis. 2016 Sep;75(9):1615-21.

35. 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 Mar;39(3):363-9.

36. Boquett JA, Bisso-Machado R, Zagonel-Oliveira M, et al. HLA diversity in Brazil. HLA. 2020 Jan; 95(1):3-14.

37. Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis. J Autoimmun. 2022 Apr; 128: 102813.

38. Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. Thromb Res. 2004;114(5-6):593-5.

39. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, et al. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. Ann Intern Med. 1987 Apr;106(4):524-31.

40. Di Minno MND, Scalera A, Tufano A, et al. The association of adjusted Global AntiphosPholipid Syndrome Score (aGAPSS) with cardiovascular disease in subjects with antiphospholipid antibodies. Atherosclerosis. 2018 Nov;278:60-65.

41. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. Rheumatol Ther. 2020 Sep; 7(3): 433-446.

42. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2003 Nov;62(11):1071-7.

43. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. PLoS Med. 2020 Dec 3;17(12):e1003432.

44. Fasano S, Margiotta DPE, Pierro L, et al. Prolonged remission is associated with a reduced risk of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. Clin Rheumatol. 2019 Feb;38(2):457-463.

45. Jorge A, Lu N, Choi H, et al. Hydroxychloroquine Use and Cardiovascular Events Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Apr;75(4):743-748.

46. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000 Sep;27(9):2142-5.

47. Di Battista M, Tani C, Elefante E, Chimera D, Carli L, Ferro F, Stagnaro C, Mosca M. Framingham, ACC/AHA or QRISK3: which is the best in systemic lupus erythematosus cardiovascular risk estimation? Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug;38(4):602-608.

48. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. Lupus. 2005; 14(4): 288-92.

49. Morales E, Sandino J, Galindo M. Lupus nephropathy beyond immunosuppression: Searching for nephro and cardioprotection. Front Nephrol. 2023 Jan 27; 3: 1105676.