

Avaliação Clínica e Laboratorial da Cardiopatia no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Luciano Jorge Alves, Luciana Hydalgo, Lilian Franchi Rolim, Glória Zanelato Campagnone, Marilda Trevisan Aidar, Gilberto Santos Novaes, Gelson Kalil

Sorocaba, SP

Objetivo - Avaliar as alterações cardíacas no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e sua possível associação com a presença de anticorpo anticardiolipina no soro.

Métodos - Dezesesseis pacientes com LES em atividade (grupo I) foram comparados a 14 pacientes com LES inativo (grupo II). Grupo controle constou de 10 indivíduos hígidos. Foram realizados anamnese e exame físico do aparelho cardiovascular, eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma bidimensional com Doppler e dosagem de anticorpo anticardiolipina (ACL) no soro.

Resultados - Alterações miocárdicas caracterizadas por taquicardia, insuficiência cardíaca ou alterações ecocardiográficas ocorreram em 75% dos pacientes do grupo I com ACL positivo em 27,2%. Acometimento de pericárdio e endocárdio foi encontrado em 25% dos pacientes. No grupo II houve alterações miocárdicas em 21,4% dos casos sem ACL presente.

Conclusão - Miocardiopatia foi o acometimento cardíaco mais freqüente no LES ativo, e não foi encontrada associação significativa entre as alterações cardíacas e a presença de anticardiolipina no soro.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, miocardiopatia, anticorpo anticardiolipina

Clinical and Laboratorial Diagnosis of Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus

Purpose - To examine heart disease in the systemic lupus erythematosus (SLE) and the association of cardiac abnormalities with anticardiolipin antibodies (ACL).

Methods - Sixteen patients with active SLE disease (group I) were compared with 14 patients without disease activity (group II). A control group of 10 healthy subjects were also evaluated. Patients were subjected to cardiovascular history and physical examination as well as electrocardiogram, thoracic x-ray, two-dimensional and Doppler echocardiogram, and ACL serum determination (ELISA).

Results - Myocardial disease characterized by tachycardia, heart failure or echocardiographic abnormalities was shown by 75% of patients in the group I. It was associated with ACL positive in 27.2% of these patients. Pericardial and valvular involvement were observed in 25% of patients in group I. Group II showed myocardial involvement in 21.4% of patients without positive ACL.

Conclusion - Myocardial disease was the most frequent heart involvement in active SLE, and we did not find any association between SLE heart disease and positive anticardiolipin antibodies.

Key-words: systemic lupus erythematosus, myocardial disease, anticardiolipin antibodies

Arq Bras Cardiol, volume 68 (nº2), 79-83, 1997

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença do tecido conectivo, de origem auto-imune, caracterizada por lesões em múltiplos órgãos. Devido a esta peculiaridade, o coração também pode ser comprometido pela doença. No

entanto, freqüentemente, na prática clínica, as manifestações cardíacas passam despercebidas ou ignoradas.

O primeiro relato do acometimento cardíaco no LES foi feito por Osler¹, em 1895, que relacionou a endocardite e a pericardite como manifestações lúpicas. Libman e Sacks², em 1924, descreveram a endocardite verrucosa em autópsias de pacientes lúpicas. Gross³, em 1932, fez estudo anatomopatológico das lesões cardíacas no LES, descrevendo em detalhes sobre a endocardite e a pericardite.

As alterações cardíacas mais comumente descritas no

Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba da PUCSP. Apoio CNPq
Correspondência: Gilberto Santos Novaes - Pça Dr José Ermírio de Moraes, 290 - 18030-230 - Sorocaba, SP
Recebido para publicação em 1/8/96
Aceito em 7/11/96

LES são a pericardite, miocardite, endocardite e as lesões coronarianas^{4,9}. Em relação à prevalência das lesões cardíacas no LES, notam-se grandes diferenças entre os vários estudos clínicos realizados, tanto na frequência como na localização das lesões cardíacas^{4-6,9,11-15}, o que poderia ser explicado pelas diferentes metodologias empregadas nos diversos estudos clínicos, enquanto que entre os estudos anatomopatológicos, as frequências dos achados de lesão cardíaca são mais uniformes e confiáveis^{4,9,16,17}. Técnicas não invasivas têm detectado cardiopatia em 1/3 dos pacientes com LES^{14,18}.

Entre as alterações cardíacas no LES mais frequentes estão as endocárdio-valvares, que podem progredir para anormalidades hemodinâmicas, necessitando prótese valvar^{12,19}. Além disso, estudos retrospectivos de populações com LES mostram um maior risco de endocardite nesses pacientes²⁰. Estes são fatos que mostram a importância do estudo e diagnóstico correto e precoce dessas alterações cardíacas em pacientes lúpicos.

Diversos auto-anticorpos são encontrados no LES, destacando-se entre estes, os anticorpos anticardiolipina (ACL) que têm sido associados à presença e patogênese das lesões cardíacas no LES^{5,7,21-23}. Lesões valvulares têm sido documentadas em pacientes com síndrome antifosfolípide primária e em pacientes com LES e ACL positivo, levando à especulação de uma possível relação causal entre ACL e lesão cardíaca^{21,24-27}.

Este estudo tem por objetivo avaliar a frequência e a localização das alterações cardíacas no LES, ativo e inativo, por meio de métodos clínicos e laboratoriais, e avaliar a possibilidade da associação destas manifestações cardíacas com a presença de anticorpo ACL no soro.

Métodos

Trinta pacientes com LES foram selecionados conforme os critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology* de 1982²⁸, entre os pacientes lúpicos em seguimento na Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba da PUCSP. Os pacientes foram avaliados em dois grupos: grupo I, constando de 16 pacientes em atividade de LES (LES ativo), e grupo II de 14 pacientes sem atividade de doença (LES inativo). Anamnese e exame físico completo do aparelho cardiovascular foram realizados em todos os pacientes. Os exames laboratoriais para avaliação cardíaca foram radiologia de tórax, eletrocardiograma (ECG), e ecocardiograma (ECO) bidimensional com Doppler. As imagens e traçados obtidos foram analisados por observador independente, sem conhecimento do quadro clínico dos pacientes. O diagnóstico de miocardiopatia lúpica foi considerado na presença de insuficiência cardíaca, taquicardia sinusal ou alterações do relaxamento diastólico ventricular ao ECO. A caracterização de atividade lúpica foi feita pela presença de sintomas e sinais da doença associada à positividade de células LE ou anti-DNA (imunofluorescência em *crithidia*) e diminuição das frações C3 e C4 do complemento no soro (imunodifusão

radial). Determinação de anticorpo ACL IgG e IgM no soro foi realizado por ensaio imunoenzimático²⁹. Os resultados de ACL foram expressos em densidade ótica e considerados positivos os resultados superiores à média dos valores séricos de 10 indivíduos normais mais dois desvios padrão.

Um grupo controle, constituído de 10 indivíduos aparentemente saudáveis, de ambos os sexos, com média de idade semelhante à dos pacientes com LES, também foi avaliado clínica e laboratorialmente, exceto quanto à dosagem de ACL.

A análise estatística dos resultados foi realizada pelo teste do qui-quadrado e o nível de significância de 0,05.

Resultados

No grupo I (LES ativo) a média de idade dos pacientes foi de 28,5 anos (intervalo 13-57), sendo um paciente do sexo masculino e 15 do feminino. No grupo II (LES inativo) a média de idade foi de 27,6 anos (15-56) sendo um paciente do sexo masculino e 13 do feminino. O grupo controle tinha média de idade de 26 (18-39) anos, sendo dois pacientes do sexo masculino e oito do feminino.

No grupo I foi observado comprometimento de todas as estruturas do coração (fig. 1). Como pode ser observado as frequências de acometimento das estruturas cardíacas nos pacientes com LES em atividade clínica e laboratorial foram: alterações do miocárdio em 75% (12/16 pacientes), do pericárdio em 31,2% (5/16) e acometimento endocárdio-valvar em 25% (4/16). Nos pacientes do grupo II houve envolvimento do miocárdio em 7,1% (1/14 pacientes), do endocárdio-valvar em 7,1% (1/14), sem que alterações pericárdicas fossem observadas nesse grupo.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ocorreu em dois pacientes e, em um deles, foi considerada secundária à insuficiência renal crônica por nefrite lúpica.

A taquicardia sinusal foi a alteração eletrocardiográfica mais encontrada nos pacientes em atividade lúpica: 9 (56,2%), com frequência cardíaca (FC) variando de 100 a 150bpm. Nesses pacientes foram afastadas pelo exame clínico outras situações possíveis de causar taquicardia sinusal. A tabela I mostra a frequência das alterações ecocardiográficas nos pacientes do grupo I e II.

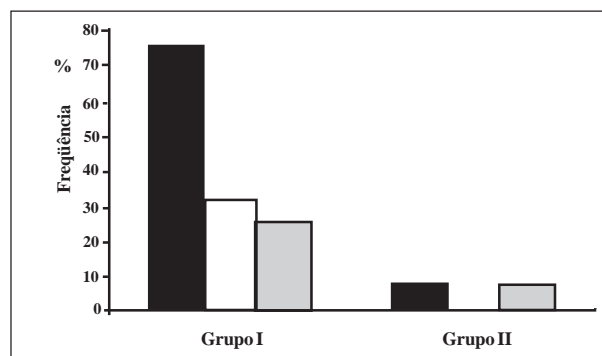


Fig. 1 - Frequência (%) do acometimento cardíaco em 16 pacientes com LES em atividade clínica e laboratorial (grupo I) comparados a 14 pacientes com LES sem atividade (grupo II). ■ - miocárdio; □ - pericárdio; ▒ - endocárdio-valvar.

Alteração ECO	Grupo I (n=16)	Grupo II (n=14)
Valvar		
Mitral		
Espessamento	12,5% (2)	7,1% (1)
Refluxo	12,5% (2)	0
Aórtica		
Regurgitação	12,5% (2)	0
Pericárdio		
Derrame	25% (4)	0
Miocárdio		
Redução de relaxamento diastólico	18,7% (3)	7,1% (1)

No grupo I houve redução do relaxamento diastólico, detectado pelo ECO em 3 (18,7%) pacientes, e em um deles associado à hipertensão arterial (HA). No grupo II, em um paciente detectaram-se aumento de volume e do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo com fração de ejeção normal. Em nenhum dos indivíduos do grupo controle detectaram-se alterações anatômicas e/ou funcionais do miocárdio ao ECO.

No grupo II ocorreu redução do relaxamento diastólico ao ECO em um paciente e não houve alterações miocárdicas no grupo controle.

No grupo I o comprometimento do pericárdio em quatro pacientes caracterizou-se por derrame pericárdico diagnosticado pelas manifestações clínicas e ecocardiográficas, sem alterações eletrocardiográficas. Um dos pacientes apresentou pericardite seca. No grupo II e grupo controle não foram detectadas alterações do pericárdio.

Nos pacientes do grupo I, o comprometimento endocárdio-valvar esteve principalmente associado a lesões da valva mitral. O achado ecocardiográfico mais freqüente foi o espessamento dos folhetos da valva mitral. O espessamento mitral foi verificado em dois pacientes e não se acompanhava de sinais clínicos à ausculta cardíaca. Em outros dois pacientes do grupo I encontrou-se refluxo mitral com a presença de sopro sistólico na ausculta mitral. A valva aórtica apresentava regurgitação em dois pacientes. Em um desses, a regurgitação aórtica não apresentava sinais clínicos ao exame físico cardiovascular.

No grupo II não houve sopros cardíacos indicativos de lesão valvar. Alteração endocárdica esteve presente em um paciente, representada por espessamento do folheto mitral com refluxo mitral.

Houve a ocorrência de mais de uma alteração cardíaca concomitante, ou seja, associação de alterações cardíacas em seis pacientes, sendo o comprometimento de pericárdio associado ao de miocárdio em dois, e lesão endocárdio-valvar associada a alterações miocárdicas em quatro pacientes. HA esteve presente em 3 (18,7%) casos, todos com hipertrofia ventricular esquerda, sendo secundária à nefropatia em dois casos e essencial em um.

No grupo controle, constituído de indivíduos hígidos, em 10% foi demonstrado prolapso de valva mitral (PVM).

Anticorpo ACL foi determinado no grupo I em 11 (68,7%) pacientes, e em todos do grupo II. No grupo I, o ACL foi positivo em 36,3% (4/11) dos casos, e no grupo II em 50% (7/14).

No grupo I houve predominância de ACL do tipo IgG, porém sem significância estatística (dados não apresentados). No grupo II os títulos de ACL foram menores e não houve diferença quanto ao tipo (IgM ou IgG) de anticardiolipina. A tabela II sumaria a freqüência de ACL e cardiopatia no LES no grupo I e II.

Três pacientes do grupo I com envolvimento miocárdico tinham ACL positivo. Dois pacientes ACL positivos e LES ativo apresentavam acometimento de endocárdio-valvar, sendo um com lesões concomitantes de miocárdio e endocárdio-valvar. No grupo II, um paciente com ACL positivo mostrou alteração ecocardiográfica endocárdio-valvar, caracterizada por espessamento de folheto mitral e imobilidade de valva mitral. No paciente do grupo II com comprometimento do miocárdio, ACL foi negativo. Não houve associação estatisticamente significativa entre as alterações cardíacas e presença de anticorpo ACL.

Discussão

Neste estudo pacientes com LES, com e sem atividade da doença, foram avaliados por meio de exames clínico e laboratorial, visando o diagnóstico das lesões cardíacas, e a sua possível associação com o anticorpo ACL no soro.

Nossos resultados mostram que no grupo I, constituído de pacientes em atividade de LES, houve acometimento miocárdico em 75% dos casos, pericárdico em 31,2% e endocárdio-valvar em 25%. Na avaliação realizada nos grupos II e controle normais o acometimento cardíaco foi inexpressivo na sua freqüência.

Em estudo utilizando cateterismo cardíaco, Strauer e col¹⁰ detectaram distúrbios funcionais no coração de pacientes lúpicos, com menos de 5 anos de evolução da doença, e antecedendo o aparecimento de sintomas e sinais clínicos de cardiopatia. Concluíram ser a cardiopatia no LES muito mais freqüente e precoce que o descrito até aquele momento na literatura. Edema agudo de pulmão³⁰ e insuficiência mitral rapidamente progressiva³¹ têm sido relatadas como manifestação inicial e precoce de LES.

Cardiopatia	ACL positivo	
	Grupo I	Grupo II
Endocárdio-valvar	18,8% (2)	7,1% (1)
Pericárdio	0	0
Miocárdio	27,2% (3)	0

No grupo I as alterações miocárdicas foram predominantes. O diagnóstico de envolvimento do miocárdio foi considerado na presença de ICC, taquicardia sinusal, ou alteração do relaxamento ventricular ao ECO. A taquicardia sinusal foi a alteração eletrocardiográfica mais encontrada nos pacientes em atividade lúpica, sendo observada em 9 (56,9%) pacientes, com FC variando de 100 a 150bpm.

Frequências cardíacas normais ao exame clínico e ausência de taquicardia sinusal ao ECG foram observadas no grupo II e controle, sugerindo ser este sinal clínico e eletrocardiográfico, na ausência de outros fatores causais de aumento de FC, um parâmetro de atividade da doença em pacientes com LES.

A frequência desta alteração cardíaca no LES não tem sido descrita na literatura. Estudos prévios consideram como alteração miocárdica a ICC e alterações anatômicas do miocárdio ao ECO^{5,6,14,15,18}. A contribuição da anemia, hipertensão e da insuficiência renal no desencadeamento de ICC deve ser considerada nos pacientes com LES¹⁵.

Em nossa casuística, o comprometimento pericárdico foi caracterizado por derrame e pericardite seca. O derrame pericárdico foi diagnosticado pela clínica e ECO em todos os pacientes. A pericardite seca foi diagnosticada pelo quadro clínico e ECG. O ECO neste caso não mostrava alterações anatômicas do pericárdio, possivelmente devido à presença de lesões mínimas, as quais não são ainda detectadas por esse método²¹. Pode ser esta a explicação da maior frequência de pericardite encontrada nos estudos anatomopatológicos de pacientes lúpicos^{4,9}, quando comparados aos estudos clínicos.

Nossos pacientes sem atividade de doença não mostraram comprometimento pericárdico, indicando que alterações do pericárdio se associam à fase aguda do LES. Derrames pericárdicos discretos são comuns no LES e pericardite aguda com grande derrame pericárdico pode ser a primeira manifestação da doença lúpica^{32,33}.

Neste estudo o comprometimento endocárdio-valvar caracterizou-se principalmente por lesões da válvula mitral. A alteração mais freqüente foi o espessamento dessa válvula. A válvula mais acometida a seguir foi a aórtica o que ocorreu em dois pacientes, detectando-se espessamento de folheto e regurgitação. Não observamos lesões de válvula tricúspide ou pulmonar. Os sopros cardíacos detectados à ausculta cardíaca nem sempre se associaram com as alterações valvulares encontradas no ECO.

A freqüência do envolvimento endocárdio-valvar, em nosso estudo, foi semelhante a relatada por outros autores^{5,13,18,21}. A prevalência de valvopatia associada ao LES varia de 18 a 74% dos casos, na dependência do grupo de pacientes estudados, da duração da doença e do modo de realização do diagnóstico, ou seja, autópsia, ecocardiografia transtorácica ou transesofágica^{12,17,21,34}.

No grupo II, a alteração mais comum foi espessamento de folheto mitral e imobilidade de folheto posterior. No grupo controle, constituído de indivíduos normais, foi encontrado 10% de PVM, de acordo com a prevalência desta alteração na população geral³⁵.

Doença coronária e aterosclerose acelerada são importantes na morbidade e mortalidade de pacientes lúpicos, e responsáveis por 1/3 das causas de morte nesses pacientes³⁶. Entretanto, o envolvimento coronário não foi avaliado neste estudo, por julgarmos necessária outra metodologia de avaliação diferente da aqui empregada.

ACL não foi associado de forma significativa com as alterações miocárdicas em nossos pacientes. Estudos prévios mostram associação de ACL com alterações ecocardiográficas valvulares mitrais^{5,7,21,25}, aórticas²³, e disfunção miocárdica²⁶. Entretanto, outros estudos mostram não haver associação entre lesões cardíacas no LES e ACL^{37,38}. Associação de ACL e lesão do pericárdio não tem sido relatada. Devemos ressaltar que nenhum dos trabalhos até aqui relacionaram ACL e cardiopatia com a atividade lúpica. Nossos resultados não mostram associação entre presença de ACL e cardiopatia no LES ativo e inativo.

Para um diagnóstico precoce e correto do comprometimento cardíaco no LES deve-se destacar a importância da integração dos métodos de observação clínica com os métodos laboratoriais de diagnóstico, a serem utilizados precocemente na avaliação desses pacientes.

Deste modo, por meio da avaliação cardíaca realizada, concluímos que a miocardiopatia, possivelmente, é a alteração cardíaca mais freqüente no LES, seguida das alterações endocárdio-valvares e pericárdicas. Esta miocardiopatia está associada à atividade clínica e laboratorial da doença. Não houve, neste grupo de pacientes com LES, associação significativa entre as alterações cardíacas e positividade de ACL no soro. Nenhum dos métodos se revelou definitivo ou padrão para o diagnóstico, devendo ser valorizado o conjunto da avaliação clínica e laboratorial para o diagnóstico da cardiopatia no LES.

Referências

1. Osler W - On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. Am J Med Sci 1895; 110: 629-46.
2. Libman E, Sacks B - A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. Arch Intern Med 1924; 33:701.
3. Gross L - The cardiac lesion in Libman-Sacks disease with a consideration of its relationship to acute lupus erythematosus. Am J Pathol 1940; 16: 375.
4. Bulkley BH, Roberts WC - The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. Am J Med 1975; 58: 243-64.
5. Cervera R, Font J, Paré C et al - Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis 1992; 51: 156-9.
6. Doherty NE, Siegel RJ - Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. Am Heart J 1985; 110: 1257-65.
7. Giunta A, Picillob U, Maione S et al - Spectrum of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: echocardiography, echo-Doppler observations and immunological investigation. Acta Cardiol 1993; 48: 183-97.
8. Homcy CJ, Liberthson RR, Fallon JT, Gross S, Miller LM - Ischemic heart disease

- in systemic lupus erythematosus in the young patients: report of six cases. *Am J Cardiol* 1982; 49: 478-84.
9. 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.
 10. Strauer BE, Brune I, Schenk H, Knoll D, Perings E - Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanics, hemodynamics and coronary blood flow in uncomplected systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1976; 92: 715-22.
 11. Dubois EL, Tuffanelli DL - Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-11.
 12. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C et al - Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 817-23.
 13. Klinkhoff AV, Thompson CR, Reid GD, Tomlinson CW - M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1985; 253: 3273-7.
 14. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Chen CH - Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1990; 27: 367-75.
 15. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S - Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a study of 75 patients from a defined population. *Medicine* 1992; 71: 216-23.
 16. Bastos CJ, Keiroz AC, Martinelli R - Envolvimento cardíaco no LES: estudo anatomopatológico. *Rev Ass Med Br* 1993; 39: 161-4.
 17. Paiva FD, Ferreira MVP, Rocha EA, Gomes-da-Rocha A, Rocha FAC - Autopsy findings in the lupus heart. *Rev Bras Reumatol* 1995; 35: 299-301.
 18. Doherty NE, Feldman G, Siegel RJ - Echocardiographic findings in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1144.
 19. Straaton KV, Chatham WW, Reveille JD, Koopman WJ, Smith SH - Clinically significant valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 85: 645-50.
 20. Lehman TA, Palmeri ST, Hastings C, Klippel JH, Plotz PH - Bacterial endocarditis complicating systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1983; 10: 655-8.
 21. 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: 369-75.
 22. Asherson R, Lubbe W - Cerebral and valve lesions in SLE. Association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988; 15: 539-43.
 23. Chartash EK, Lands DM, Paget SA et al - Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 407-12.
 24. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, Harris EN - A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1993; 125: 1123-9.
 25. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA et al - Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 335: 1541-4.
 26. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CH, Liu HW - Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990; 89: 411-9.
 27. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Rose J et al - Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
 28. Tan EM, Cohen AS, Fries J - The 1982 revised criteria for classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 29. Santiago BM, Bueno C, Viana VST, Yoshinari NH, Cossermelli W, Oliveira RM - Anticorpos anticardiolipina em lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol* 1988; 28: 37-42.
 30. Gebara OCE, D'Avila ALB, Mansur AJ, Mady C, Bellotti G, Pileggi F - Edema agudo de pulmão como manifestação precoce de lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55: 195-6.
 31. Grinberg M, Rossi EG, Mansur AJ et al - Insuficiência mitral rapidamente progressiva no decorrer de manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico. Correlação anátomo-clínico-ecocardiográfica. *Arq Bras Cardiol* 1985; 45: 189-92.
 32. Kahl LE - The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus: report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1343-9.
 33. Laraki R, Blety O, Godeau P - Les pericardites lupiques. *Ann Med Interne* 1992; 143: 233-7.
 34. Roldan CA, Shively BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH - Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1127-34.
 35. Savage DD, Devereux RB, Garrison RJ et al - Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 577.
 36. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC - Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins lupus cohort: prevalence, recognition by patients, and prevention practices. *Medicine* 1992; 71: 291-302.
 37. Gonçalves CR - Estudo ecocardiográfico transtorácico e transesofágico em portadores de lúpus eritematoso sistêmico (Tese de Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1995: 75p.
 38. Li EK, Crozier IG, Milne MJ, Nicholis MG, Cohen MG - Lack of association between anticardiolipin antibodies and heart valve disease in chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990; 336: 504-5.