

FATORES DE RISCO TRADICIONAIS PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRIMÁRIA COMPARADA À SECUNDÁRIA: UM ESTUDO DE 96 PACIENTES

AR Ribeiro*, JF Carvalho**

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF) primária comparando com aqueles com a SAF secundária a lúpus eritematoso sistêmico.

Métodos: Estudo transversal de 96 pacientes com SAF (critérios de Sapporo). Foram avaliados os dados demográficos, clínicos, fatores de risco cardiovascular e medicações.

Resultados: Trinta e nove pacientes com SAF primária e 57 com SAF secundária foram incluídos. Os grupos de paciente com SAF primária e secundária não diferiram em relação à idade ($38,5 \pm 9,9$ vs. $39,4 \pm 10,5$ anos, $p=0,84$) e a frequência de sexo feminino ($84,6$ vs. $96,5\%$, $p=0,06$), respectivamente. Os eventos arteriais foram observados com maior frequência no grupo de SAF primária em relação à secundária (59 vs. $36,8\%$, $p=0,04$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos venozos e obstétricos. Em relação aos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, os grupos foram comparáveis em relação às frequências de tabagismo atual e pregresso, sedentarismo, história familiar para doença coronária, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, sobrepeso e obesidade. As frequências de alterações do perfil lipídico foram comparáveis nos dois grupos, exceto por uma maior prevalência de baixos níveis de HDL-c no grupo SAF primária ($84,6$ vs. $45,5\%$, $p=0,0001$). Em relação às medicações utilizadas,

também não houve diferenças significativas em relação ao uso de difosfato de cloroquina e estatina, embora o grupo SAF secundária apresentasse uma maior frequência de uso de prednisona ($10,2$ vs. $57,9\%$, $p<0,001$) bem como sua dose média ($1,5 \pm 5,7$ vs. $9,2 \pm 12,5$ mg/dia, $p=0,0001$).

Conclusão: Os fatores de risco cardiovascular tradicionais estão presentes e se distribuem comparavelmente em pacientes com SAF primária quando comparada a SAF secundária, exceto por uma elevada frequência de baixo HDL-c nos primeiro grupo.

Palavras-chave: Síndrome Antifosfolípide; Aterosclerose; Fatores de Risco; Doença Cardiovascular; Trombose.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of traditional risk factors in patients with primary antiphospholipid syndrome (APS) in comparison to those with systemic lupus erythematosus-secondary APS.

Methods: Transversal study of 96 APS patients (Sapporo's criteria). Demographic and clinical data, cardiovascular risk factors and drug use were investigated.

Results: Thirty-nine Primary APS and 57 secondary APS were included. The groups did not differ regarding age (38.5 ± 9.9 vs. 39.4 ± 10.5 years, $p=0.84$) and female gender (84.6 vs. 96.5% , $p=0.06$), respectively. Arterial events were more observed in primary than secondary APS (59 vs. 36.8% , $p=0.04$) patients. No difference was seen concerning venous and obstetric events. In regard to traditional risk factors for cardiovascular disease, both groups were comparable related to current or previous smoking, sedentarism, family history for coronary disease, systemic hypertension, diabetes mellitus, overweight and obesity. The frequencies of altered lipid profiles were alike in the two groups, except for a higher prevalence of low HDL-c levels in primary APS group (84.6 vs.

*Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

**Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia da FMUSP e Chefe do Ambulatório de Síndrome Antifosfolípide do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP

JF Carvalho recebeu grants da Federico Foundation e CNPq(300665/2009-1)

45.5%, $p=0.0001$). Concerning drug use, no significant differences were observed related to chloroquine and statin use, however the secondary APS patients had a higher rate of prednisone use (10.2 vs. 57.9%, $p<0.001$) as well as mean dose of corticosteroid (1.5 ± 5.7 vs. 9.2 ± 12.5 mg / day, $p=0.0001$).

Conclusion: Traditional risk factors for cardiovascular disease are present and comparable between patients with primary and secondary APS, except for a high frequency of low HDL-c in primary APS patients.

Keywords: Antiphospholipid syndrome; Atherosclerosis; Risk factors; Cardiovascular Disease; Thrombosis.

Introdução

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma trombofilia auto-imune adquirida caracterizada pela presença de trombozes vasculares e/ou eventos obstétricos, acompanhada ou não de plaquetopenia na vigência de níveis moderados e persistentes de anticorpos antifosfolípidos¹.

Recentemente, esta síndrome tem sido associada à presença de aterosclerose precoce e eventos coronários². A SAF representa um estado pró-trombótico em que a presença de aterosclerose pode estar associada com alto risco de aterotrombose³. Mais precisamente, diversos estudos têm avaliado e confirmado a presença de aterosclerose em pacientes com SAF utilizando, na maioria dos mesmos, uma população controle constituída por indivíduos saudáveis ou sujeitos com trombofilias outras⁴⁻⁹. Adicionalmente, alguns dos fatores de risco tradicionais para doença cerebrovasculares foram avaliados, embora um trabalho que apresente todos os principais fatores de risco tradicionais para DCV num mesmo grupo de pacientes ainda não tenha sido desenvolvido. Existe um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com SAF¹⁰. O risco cardiovascular é ainda mais elevado na SAF secundária dos pacientes lúpicos¹⁰.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença de diversos fatores de risco tradicionais de aterosclerose em pacientes com SAF primária comparando aos dos pacientes com SAF secundária.

Pacientes e Métodos

Neste estudo, foram incluídos consecutivamente

96 pacientes, de ambos os sexos, com idade de pelo menos de 18 anos, com diagnóstico de SAF, segundo os critérios de Sapporo¹¹. Os pacientes foram classificados como apresentando SAF primária quando a presença de SAF não esteve associada a outra doença auto-imune; e, como SAF secundária, quando veio associada ao lúpus eritematoso sistêmico [critérios do *American College of Rheumatology* (ACR)]¹². Esses pacientes são acompanhados no ambulatório de SAF do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Na consulta de avaliação foram colhidos os dados utilizados neste trabalho, bem como procedida à revisão dos prontuários médicos. Os eventos clínicos arteriais e venosos foram todos confirmados por métodos de imagens, seja ultra-som Doppler, cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética (RNM), arteriografia, angiogramografia e angio-RNM. Foi avaliada também a presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais através de uma revisão extensa dos prontuários: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (PA > 140x90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva), presença de dislipidemia (colesterol total ≥ 200 mg/dL, triglicérides ≥ 150 mg/dL, LDL ≥ 130 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL para mulheres e ≤ 50 mg/dL para homens¹³) diabetes (glicose ≥ 126 mg/dL ou uso de medicamento hipoglicemiante), tabagismo atual e pregresso (se presente ou ausente), sedentarismo (indivíduos com atividade ocupacional leve ou moderada, tais como estudantes e professores, e com menos do que 150 min de atividade física por semana), sobrepeso e obesidade através do índice de massa corpórea (IMC) (IMC > 25 kg/m² e 30 kg/m², respectivamente), história familiar de doença cardiovascular (infarto do miocárdio, angina, morte súbita em parentes de primeiro grau antes dos 55 anos para homens e antes dos 65 para mulheres), e medicamentos em uso. A presença dos anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúptico foi confirmada na ocasião do diagnóstico clínico da síndrome.

Perfil lipídico: O colesterol total (CT) e os triglicérides (TG) nas amostras de soro foram medidos enzimaticamente (Boehringer-Mannheim, Argentina e Merck, Alemanha, respectivamente) num aparelho RA 1000 Analyser (Technicon Instruments Corp)^{14,15}. O colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) foi obtido após precipitação do colesterol da lipoproteína de muito baixa

densidade (VLDL-c) do soro e do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) através do ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio¹⁵. LDL-c foram estimados, desde que todas as amostras tinham níveis de triglicérides menores do que 400 mg/dL¹⁷. Os níveis de LDL-c foram estimados usando a seguinte equação de Friedwald¹⁷.

Análise estatística: Os resultados serão apresentados como média \pm desvio padrão e percentagem. Os dados foram comparados através do teste t de Student para as médias e o teste do qui-quadrado ou Fisher, para avaliar diferenças entre os grupos de SAF primária e secundária. A significância estatística foi estabelecida como $p < 0,05$.

Resultados

Neste estudo foram incluídos 96 pacientes, sendo 39 pacientes com SAF primária e 57 com SAF secundária. Os grupos de paciente com SAF primária e secundária não diferiram em relação à idade ($38,5 \pm 9,9$ vs. $39,4 \pm 10,5$ anos, $p=0,84$) e a frequência de sexo feminino ($84,6$ vs. $96,5\%$, $p=0,06$), respectivamente (Tabela I).

Em relação aos eventos vasculares, as lesões arteriais foram observadas com maior frequência no grupo de SAF primária comparadas à secundária (59 vs. $36,8\%$, $p=0,04$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos venosos ($46,2$ vs. $54,4\%$, $p=0,53$) e obstétricos ($41,0$ vs. $45,6\%$, $p=0,68$).

Em relação aos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, os grupos foram comparáveis em relação às frequências de tabagismo atual ($12,8$ vs. $19,3\%$, $p=0,58$) e pregresso ($15,4$ vs. $22,8\%$, $p=0,44$), sedentarismo ($56,4$ vs. $68,4\%$, $p=0,28$), his-

tória familiar para doença coronária ($28,2$ vs. $29,8\%$, $p=1,00$), hipertensão arterial sistêmica ($46,2$ vs. $61,4\%$, $p=0,15$) e diabetes melito ($12,8$ vs. $12,3\%$, $p=1,00$) (Tabela II). Da mesma maneira, em relação à prevalência de sobrepeso ($35,9$ vs. $33,3\%$, $p=0,83$), obesidades grau I ($10,3$ vs. $19,3\%$, $p=0,11$), grau II ($7,7$ vs. $1,8\%$, $p=0,30$) e grau III ($2,6\%$ vs. 0 , $p=0,41$) os dois grupos não diferiram significativamente (Tabela I).

As frequências de alterações do perfil lipídico da população com SAF primária comparadas as de SAF secundária foram similares nos dois grupos: altos níveis de colesterol total ($28,2$ vs. $31,6\%$, $p=0,82$), elevados níveis de LDL-c ($28,2$ vs. $26,3\%$, $p=1,00$), e aumento de triglicérides ($15,4$ vs. $29,8\%$, $p=0,15$). De forma diferente, os pacientes com SAF primária apresentaram uma maior frequência de baixos níveis de HDL-c quando comparados a SAF secundária ($84,6$ vs. $45,5\%$, $p=0,0001$) (Tabela III).

Em relação às medicações utilizadas, não houve diferenças significativas em relação ao uso de difosfato de cloroquina ($51,3$ vs. $52,6\%$, $p=1,00$) e estatina ($23,1$ vs. $17,5\%$, $p=0,60$). Por outro lado, o grupo SAF secundária apresentou uma maior frequência de uso de prednisona ($10,2$ vs. $57,9\%$, $p<0,001$) e dose média de prednisona ($1,5 \pm 5,7$ vs. $9,2 \pm 12,5$ mg/dia, $p=0,0001$). A avaliação daqueles pacientes com e sem uso de cloroquina não mostrou diferenças significantes em relação aos níveis de colesterol total ($p=0,49$), LDL-c ($p=0,71$), HDL-c ($p=0,31$) e triglicérides ($p=0,12$).

Discussão

O presente trabalho demonstrou que pacientes com SAF apresentam fatores de risco cardiovascu-

Tabela I. Dados demográficos e peso entre pacientes com SAF primária e secundária

Parâmetros	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Sexo feminino, n (%)	33 (86,6)	55 (96,5)	0,06
Idade (média \pm DP; anos)	$38,5 \pm 9,9$	$39,4 \pm 10,5$	0,84
IMC (%; kg/m ²)			
Normal (18,5-24,9), n (%)	17 (43,5)	26 (45,6)	1,00
Sobrepeso (25-29,9), n (%)	14 (35,9)	19 (33,3)	0,83
Obesidade Grau I (30-34,9), n (%)	4 (10,3)	14 (19,3)	0,11
Obesidade Grau II (35-39,9), n (%)	3 (7,7)	1 (1,8)	0,30
Obesidade Grau III (≥ 40 kg), n (%)	1 (2,6)	0	0,41

Tabela II. Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular nos pacientes com SAF primária e secundária

	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Tabagismo			
Atual, n (%)	5 (12,8)	11 (19,3)	0,58
Prévio, n (%)	6 (15,4)	13 (22,8)	0,44
Sedentarismo, n (%)	22 (56,4)	39 (68,4)	0,28
História Familiar, n (%)	11 (28,2)	17 (29,8)	1,00
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	18 (46,2)	35 (61,4)	0,15
Diabetes melito, %	5 (12,8)	7 (12,3)	1,00

Tabela III. Frequências de perfil lipídico alterado nos pacientes com SAF primária e secundária

Perfil Lipídico	SAF Primária N=39	SAF Secundária N=57	P
Colesterol total ≥ 200 mg/dL, n (%)	11 (28,2)	18 (31,6)	0,82
LDL ≥ 130 mg/dL, n (%)	11 (28,2)	15 (26,3)	1,00
HDL < 40 (homens)/50 (mulheres) mg/dL, n (%)	33 (84,6)	26 (45,5)	0,0001
Triglicérides ≥ 150 mg/dL, n (%)	6 (15,4)	17 (29,8)	0,14

lar independentemente se estes indivíduos apresentam SAF primária ou secundária. Adicionalmente, baixos níveis de HDL foram mais observados naqueles pacientes com SAF primária.

Doença cardiovascular é um importante problema de saúde pública. Constitui a primeira causa de morbi-mortalidade sendo responsável nos Estados Unidos por gastos em hospitalizações de mais de 15 bilhões de dólares. Além dos fatores de risco clássicos como HAS, tabagismo e dislipidemia alguns estudos têm demonstrado a participação de fatores auto-imunes na progressão da aterosclerose e doença cardiovascular¹⁸. Dentre as causas adquiridas, a síndrome antifosfolípide é o mais comum estado de hipercoagulabilidade e caracteriza-se pela presença de eventos tromboembólicos recorrentes e produção de anticorpos antifosfolípidos sendo o coração o órgão mais acometido¹⁹. Níveis de anticardiolipina, beta-2-glicoproteína I e LDL-oxidada foram mais elevados em pacientes com doença cardiovascular que em controles normais²⁰.

Modelos animais e estudos em humanos têm reforçado a relação entre o desenvolvimento e progressão da aterosclerose em SAF²⁻⁴. NA SAF secundária,

trabalhos prévios demonstraram uma elevada prevalência de aterosclerose subclínica, avaliada através do ultra-som de carótidas²¹. Tais estudos demonstraram que a aterogênese acelerada do LES está fortemente associada aos fatores de risco tradicionais e também a fatores relacionados à doença²²⁻²⁴. Estudos prévios demonstraram maior risco cardiovascular em pacientes com SAF secundária¹⁰. Isso implica na necessidade de estudos sobre a presença e frequência dos fatores de risco cardiovascular como este aqui realizado.

No trabalho de Bilora *et al.*, os autores realizaram ultra-som de carótidas em 45 pacientes com SAF primária que apresentaram trombose venosa profunda e compararam com uma população pareada pelo sexo e idade com passado de trombose, mas não encontraram qualquer associação entre a prevalência de placas entre os dois grupos^{25,26}. Da mesma maneira, Jimenez *et al.*, empregando a mesma técnica para detecção de aterosclerose, utilizando como população controle, pacientes com SAF secundária a LES e normais, também não encontraram diferenças significantes no espessamento médio-intimal das carótidas entre os grupos²⁷.

Por outro lado, o estudo de Medina *et al.*, detectou alterações do segmento médio-intimal em SAF primária em relação a controles saudáveis²⁸. Adicionalmente, os autores encontraram uma frequência de tabagismo de 10,7%, obesidade de 30%, hipercolesterolemia 28,6%, hipertrigliceridemia em 30%, não diferindo dos controles saudáveis. Em relação à prevalência de hipertensão, 35,7% dos pacientes apresentaram essa anormalidade em comparação com nenhum dos controles. Da mesma forma, Ames *et al.*, também puderam demonstrar essa anormalidade quando compararam uma população com SAF primária acima dos 40 anos em relação a aqueles pacientes mais jovens e controles saudáveis⁹. Nesse estudo, as frequências de tabagismo foi de 30%, HAS de 5%, hipertrigliceridemia de 15% e nenhum paciente tinha obesidade ou diabetes. Todos esses estudos tiveram como foco do trabalho a presença de aterosclerose, não sendo o objetivo principal avaliar a presença de fatores de risco cardiovasculares, o que talvez justifique a baixa prevalência encontrada de cada fator individualmente em relação ao nosso estudo.

Os glicocorticosteróides são conhecidos por elevar os níveis tensionais e contribuir para o excesso de peso. No entanto, no presente estudo não foi encontrada uma maior frequência de hipertensão nem de obesidade no grupo de SAF secundária, apesar do maior consumo de corticosteróides. Possivelmente, esse fato se deveu ao tamanho da amostra. Talvez se tivéssemos um número maior de participantes essas diferenças pudessem ter sido observadas.

No presente estudo, detectamos uma maior frequência de baixos níveis de HDL-c em pacientes com SAF primária, embora baixos níveis dessa lipoproteína fossem vistos em ambos os grupos. É interessante assinalar que HDL protege contra a aterosclerose através da inibição da oxidação da LDL. Em doenças auto-imunes, já foi demonstrado que a HDL é um alvo envolvido na fisiopatologia das dislipidemias. De fato, anticorpos anti-HDL já foram reportados em pacientes com LES e em pacientes SAF primária²⁹.

Em resumo, o presente trabalho revelou que pacientes tanto com SAF primária quanto secundária apresentam igualmente distribuídos os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular. Sendo que a população primária apresenta uma frequência mais aumentada de baixos níveis de HDL.

Correspondência para

Jozélio Freire de Carvalho
Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar,
sala 3190, Cerqueira César, 01246-903
São Paulo, SP
E-mail: jotafo@gmail.com
Tel./Fax.: 11-30617490

Referências

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-1089.
2. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:172-177.
3. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GRV. Atherosclerosis and autoimmunity. Shoenfeld Y, Hara D, Wick G. Amsterdam, Elsevier, p. 279-288, 2001.
4. Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A. Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7:537-542.
5. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:61-69.
6. Adler A, Afek A, Levy Y, Keren G, George J. Antiphospholipid antibodies from a patient with primary antiphospholipid syndrome enhance experimental atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:215-218.
7. Reshetniak TM, Seredavkina V, Mach ES, Aleksandrova EN, Novikov AA, Cherkasova MV, Nasonov EL. Subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in antiphospholipid syndrome. *Ter Arkh* 2008;80:60-67.
8. Zinger H, Sherer Y, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases-Mechanisms and Clinical Findings. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Nov 8. [Epub ahead of print].
9. Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid Antibodies and Atherosclerosis: Insights from Systemic Lupus Erythematosus and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Nov 6. [Epub ahead of print].
10. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007;6:379-386.
11. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
12. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
13. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment

- in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2. *Am Heart J* 2009;158:860-866.
14. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-1080.
 15. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077-2080.
 16. Warnick GR, Cheung NC, Albers JJ. Comparison of current methods for high density lipoprotein cholesterol quantification. *Clin Chem* 1979;25:596-604.
 17. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 18. Veres K, Lakos G, Kerényi A, et al. Antiphospholipid Antibodies in Acute Coronary Syndrome. *Lupus* 2004;13: 423-427.
 19. Zavaleta N E, Montes R M e Zavaleta NE, Montes RM, Soto ME, Vanzzini NA, Amigo MC. Primary Antiphospholipid Syndrome: a 5- year Transesophageal Echocardiographic Followup Study. *J Rheumatol* 2004;31:2402-2407.
 20. Limaye V, Beltrame J, Cook R, Gillis D, Pile K. Evaluation of Antibodies to Beta- 2- Glycoprotein I in the Causation of Coronary Atherosclerosis as Part of the Antiphospholipid Syndrome. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 789-793.
 21. Belizna C, Richard V, Primard E, Kerleau JM, Cailleux N, Louvel JP, Isabelle M, Hamidou M, et al. Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: an intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 373-380.
 22. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 151-159.
 23. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Vascular Stiffness on women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37: 1075-1082.
 24. Cypiene A, Kovaite M, Venalis A, et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 522-529.
 25. Bilora F, Sartori MT, Zanon E, Campagnolo E, Arzenton M, Rossato A. Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. *Angiology* 2009;60:104-107.
 26. Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, et al. Are Antiphospholipid Antibodies an Independent Risk Factor for Atherosclerosis? *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:103-113.
 27. Jiménez S, García-Criado MA, Tàssies D, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:756-761.
 28. Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:607-610.
 29. Martinuzzo ME, Forastiero RR, Kordich L, Carreras LO. Increased lipid peroxidation correlates with platelet activation but not with markers of endothelial cell and blood coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol* 2001;114:845-851.

XII Jornadas Internacionais de Reumatologia Pediátrica

Lisboa, Portugal
13 a 14 de Maio 2010