

SISTEMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA A DISTÂNCIA

PROCARDIOL

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO EM CARDIOLOGIA



ORGANIZADORES:
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA
AUGUSTO DE MARCO MARTINS
DALTON BERTOLIM PRÉCOMA
LEANDRO IOSCHPE ZIMMERMAN
OSCAR DUTRA



RISCO CARDIOVASCULAR EM DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

DELICIO GONÇALVES DA SILVA JUNIOR
LEANDRO TAVARES FINOTTI
DEBORA TOBALDINI RUSSO DORETO

■ INTRODUÇÃO

As **doenças autoimunes (DAI) reumáticas** têm sido associadas com aterosclerose acelerada e aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular.^{1,2} Essa relação é mais sólida e melhor documentada para a artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite psoriásica (APs) e espondilite anquilosante (EA).

Sobre a **AR**, estudos que datam da década de 1950 já demonstravam uma maior mortalidade prematura em portadores dessa enfermidade. A principal causa é cardiovascular, com risco aumentado em até 50% para esses pacientes, situação semelhante ao que ocorre em relação ao diabetes melito (DM).¹⁻³ Já em relação ao **LES**, as enfermidades cardiovasculares respondem pelo segundo pico de mortalidade, que é 17 vezes maior que na população geral, mesmo após controle dos fatores de risco tradicionais.^{1,2}

Na **doença psoriásica**, a relação com maior morbidade e mortalidade cardiovascular, se comparada à população geral, é consistente em diferentes bancos de dados administrativos/populacionais, de magnitude de risco relativo (RR), que varia entre 1,4 a 1,8. Pacientes com **APs** parecem ter risco semelhante aos portadores de psoríase grave.^{1,2}

Sobre a **EA**, diversos estudos documentam aumento de mortalidade cardiovascular, que é a principal causa de óbito.^{1,2} No entanto, não fica clara a magnitude do risco da doença aterosclerótica, já que é confuso o registro da causa de morte cardiovascular específica, misturando-se o envolvimento das três diferentes camadas de tecidos do coração próprios da doença e também da aorta.

A **aterosclerose** é atualmente reconhecida como um processo de inflamação de baixo grau, associado com discreta elevação da proteína C-reativa (PCR), detectada por testes de alta sensibilidade. Por outro lado, as DAI são o protótipo de condições altamente inflamatórias, para as quais a aterosclerose acontece de maneira prematura.⁴ Isso demonstra uma enorme necessidade de se estudar possíveis mecanismos fisiopatológicos compartilhados. Esse intrigante campo, por alguns chamados de **cardioreumatologia**, será explorado neste artigo.

A proposta é oferecer uma visão geral, direcionada ao cardiologista, sobre as principais enfermidades reumáticas inflamatórias e suas implicações sobre o aparelho cardiovascular, revisar os mecanismos que envolvem a aterosclerose no curso das DAI e fornecer uma visão global sobre a influência da inflamação, dos fatores de risco tradicionais e dos medicamentos utilizados na reumatologia sobre morbidade e mortalidade cardiovascular em portadores de DAI, além de rever a literatura sobre escores de risco nessa população específica e propor uma abordagem prática para condução desses pacientes.

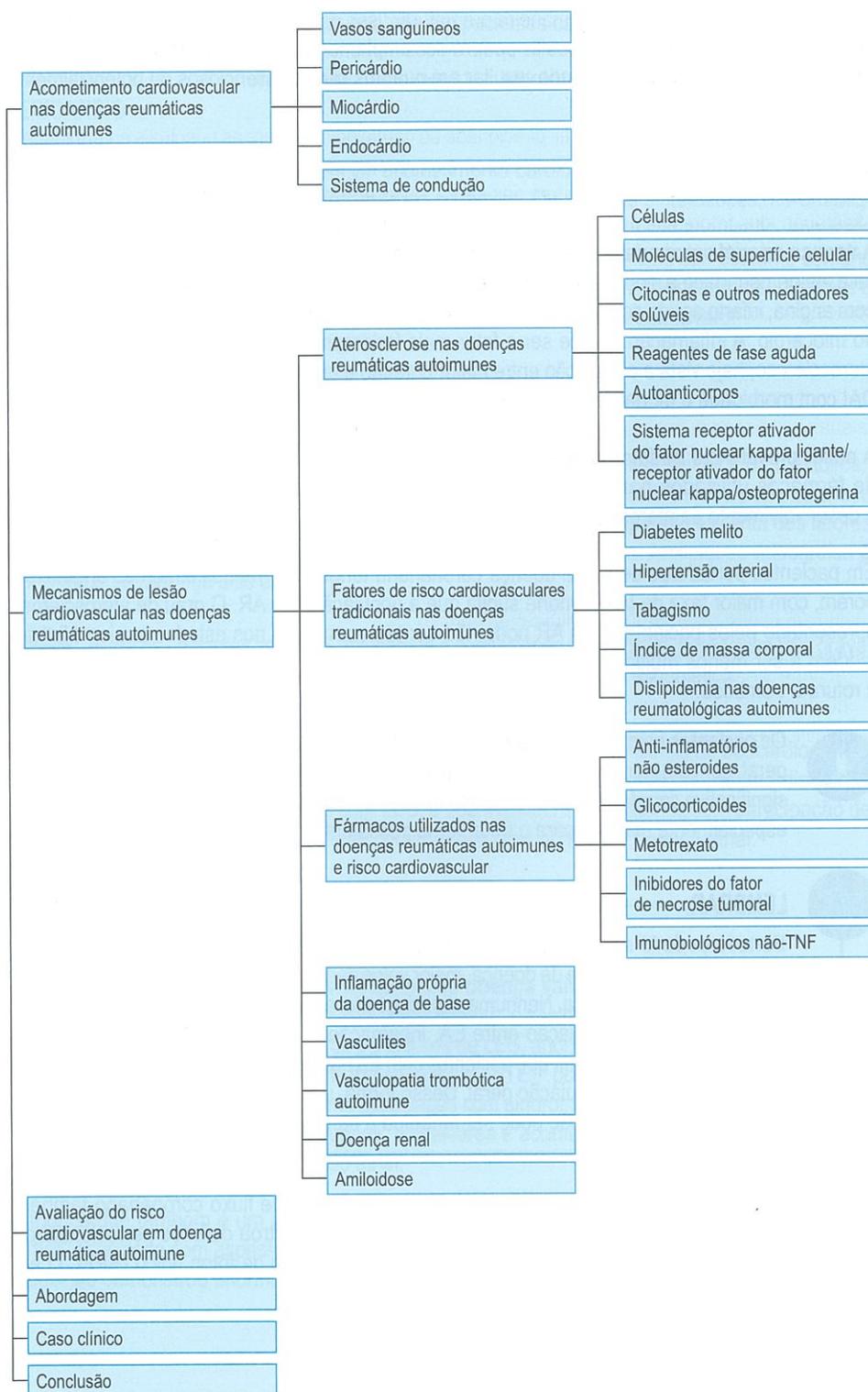
A imersão no assunto e a difusão desse conhecimento tem como objetivo capacitar médicos envolvidos no cuidado de pacientes reumatológicos para propiciar um gerenciamento mais global de suas condições e, por outro lado, proporcionar maior compreensão do crescente interesse em terapias anti-inflamatórias no controle da aterosclerose.

■ OBJETIVOS

Ao final da leitura deste artigo, o leitor será capaz de:

- reconhecer as principais formas de DAI e seu comprometimento cardiovascular;
- interpretar as DCVs como componente de risco e mortalidade nas DAI;
- identificar estratégias de avaliação de risco cardiovascular (RCV) e suas particularidades nas DAI.

ESQUEMA CONCEITUAL



■ ACOMETIMENTO CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

Os tecidos do aparelho cardiovascular podem ser amplamente comprometidos pelas **doenças reumáticas autoimunes**, o que pode resultar em quadros clínicos silenciosos ou potencialmente graves e sintomáticos.

VASOS SANGUÍNEOS

A **doença arterial coronariana (DAC)** aterosclerótica é o principal substrato patológico responsável pela maior morbidade e mortalidade cardiovascular entre os pacientes com DAI e está relacionada com angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) e maiores taxas de angioplastias e revascularizações do miocárdio. A inflamação parece ser o fator mais fortemente implicado com a progressão da aterosclerose, haja vista a correlação entre maior duração e escores de atividade inflamatória das DAI com morbidade e mortalidade cardiovascular, de forma geral.⁵

A maior prevalência de fatores de RCV tradicionais entre os portadores de DAI e a influência de fármacos utilizados para o tratamento dessas condições reumáticas somam risco para o desenvolvimento da aterosclerose.

Em pacientes portadores de AR, a doença coronariana tende a ter menos sintomas anginosos, porém, com maior taxa de IAM e morte súbita que a população não AR. O grau de aterosclerose apresentado pelos pacientes com AR pode não ser tão acentuado nos estudos angiográficos e tendem a ser menos multiarteriais, porém, essa população apresenta placas mais vulneráveis à rotura e trombose.⁶



Os pacientes com LES têm risco relativo de IAM 2 a 10 vezes maior do que a população geral, com um pico de 50 vezes relatado em mulheres de 35 a 44 anos. Estudos mostram significativa correlação com a atividade inflamatória de doença e com doses de corticoide, especialmente maiores para o tratamento dessa enfermidade.⁶



LEMBRAR

Portadores de APs apresentam aterosclerose mais grave, com significativa associação com escores de atividade de doença, maior velocidade de hemossedimentação e mais alta leucometria periférica. Nenhuma associação foi encontrada com tempo de doença psoriásica.⁷ Já a associação entre EA, inflamação e aterosclerose é controversa. Recente metanálise afirma que pacientes com EA não apresentam mais aterosclerose subclínica do que a população geral. Dessa forma, a maior morbidade e mortalidade dos pacientes com EA não pode ser atribuída à aterosclerose, até o momento.⁷

A doença microvascular com redução de perfusão e de reserva de fluxo coronariano também é bem descrita em pacientes com AR e LES. Um estudo demonstrou defeitos perfusionais do miocárdio analisados por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) em até 40% de pacientes lúpicos.⁶

Há de se considerar, também, outra forma de acometimento vascular nas DAI, representado por insulto inflamatório direto contra a parede vascular, na forma de vasculites. A arterite coronariana já foi documentada em pacientes portadores de LES e mais raramente em portadores de AR. A aortite da porção ascendente é bem relatada em pacientes com EA.

PERICÁRDIO

A **pericardite** é a forma mais comum de acometimento cardiovascular em pacientes com AR e LES, sendo secundária ao quadro inflamatório sistêmico. Os quadros sintomáticos, no entanto, são bem menos frequentes. Em AR, estudos mostram cerca de 10% dessa população, enquanto atinge de 20 a 50% dos pacientes com LES.⁸ Alterações ecocardiográficas são bastante comuns para ambas as enfermidades, com espessamento pericárdico, pequenas efusões, calcificações e mesmo pericardite constrictiva silenciosa. Tamponamento cardíaco é bastante raro.

MIOCÁRDIO

Portadores de AR têm risco aumentado de **disfunção miocárdica**, seja sistólica ou diastólica,⁸ e, frequentemente, são assintomáticos. No entanto, podem evoluir com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e maior morbidade e mortalidade cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais para aterosclerose e doença cardíaca isquêmica. Amiloidose miocárdica é extremamente rara nos dias atuais.



Para os pacientes com LES, miocardite é complicação rara, porém, potencialmente grave, e é mais comum naqueles que também apresentam miosite esclerótica.

Cardiomiopatia (CMP) com fibrose também é relatada. Alterações funcionais ao ecocardiograma, (ECO), como disfunção diastólica, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), e mesmo disfunção sistólica, são descritas nos pacientes com LES, e sua etiologia é multifatorial, com participação de isquemia, rigidez arterial, doença valvular, hipertensão arterial (HTA) e doença renal.⁸

ENDOCÁRDIO

Pacientes com AR apresentam maior incidência de **doença valvular** que a população geral, com trabalhos que mostram índices de até 30%.⁸ Geralmente, é assintomática, e a regurgitação mitral é a desordem mais frequente. Já entre os portadores de LES, anormalidades valvares acometem até 50% dos pacientes ao ecocardiograma transesofágico (ETE),⁸ podendo ser nódulos ou vegetações de Libman-Sacks (as últimas fortemente associadas com síndrome antifosfolípide). Tais vegetações não infecciosas são geralmente pequenas, univalvares e acometem o lado esquerdo do coração (mitral e aórtica), especialmente o lado atrial.

A endocardite também é um achado comum em autópsias. Na EA, é clássica a doença valvar aórtica, associada com espessamento de arco aórtico e rigidez, além de dilatações. Estudo nessa população demonstrou anormalidade aórtico-valvar entre 5 e 13% no ETE.⁸

SISTEMA DE CONDUÇÃO

Anormalidades de condução elétrica são importantes causas de morbidade e mortalidade cardiovascular nos pacientes com DAI, que apresentam maior risco de morte cardíaca súbita que a população geral. Os portadores de AR podem apresentar arritmias ventriculares que estão relacionadas à ocorrência de doença coronariana aterosclerótica, CMP, nódulos reumatóides cardíacos, aumento de atividade adrenérgica e, raramente, amiloidose.⁸



LEMBRAR

As arritmias supraventriculares são as mais comuns em pacientes com LES e podem se associar à exacerbação sistêmica da doença ou à miocardite aguda.⁸ A taquicardia sinusal é marcador de severidade de doença lúpica.

Anormalidades de intervalo QT podem ocorrer pela própria enfermidade ou por fármacos (hidroxicloroquina). Os pacientes com EA, especialmente *human leukocyte antigen* (HLA) B27 positivos, apresentam com maior frequência bloqueios atrioventriculares (BAVs) de menor grau, em decorrência de fibrose miocárdica pós-inflamatória.⁸



ATIVIDADES

1. Observe as afirmativas sobre a DAI.
 - I — A DAI tem sido associada à aterosclerose acelerada e a aumento de morbidade e mortalidade cardiovascular.
 - II — A aterosclerose é reconhecida como um processo de inflamação de alto grau e com diminuição dos níveis de PCR.
 - III — As DAI são protótipos de condições altamente inflamatórias, para as quais a aterosclerose acontece de maneira prematura.

Quais estão corretas?

- A) Apenas a I.
- B) Apenas a II.
- C) Apenas a I e a II.
- D) Apenas a I e a III.

Resposta no final do artigo

2. Qual o substrato patológico com maior índice de morbidade e mortalidade em pacientes com DAI?

- A) DAC aterosclerótica.
- B) Angina.
- C) AR.
- D) LES.

Resposta no final do artigo

3. Sobre os pacientes com APs, assinale a alternativa correta.

- A) Não apresentam mais aterosclerose que a população geral.
- B) Apresentam aterosclerose mais grave, com maior velocidade de hemossedimentação e leucometria periférica mais alta.
- C) Inflamação e aterosclerose são controversas.
- D) Apresenta redução de perfusão e de reserva de fluxo coronariano.

Resposta no final do artigo

4. A forma mais comum de acometimento cardiovascular em pacientes com AR e LES é

- A) disfunção miocárdica.
- B) tamponamento cardíaco.
- C) pericardite.
- D) endocardite.

Resposta no final do artigo

■ MECANISMOS DE LESÃO CARDIOVASCULAR NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

A semelhança de **fenômenos inflamatórios vasculares envolvidos na aterosclerose**, tanto em nível celular quanto em nível molecular, com processos fisiopatológicos típicos das DAI, é vasta. Alguns autores chegaram inclusive a comparar a sinovite das artrites inflamatórias autoimunes, tendo como protótipo a AR, com o desenvolvimento e a rotura da placa de ateroma.² Outros mecanismos, diferentes da aterosclerose prematura, também podem resultar em dano aos diferentes tecidos do aparelho cardiovascular.

ATEROSCLEROSE NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

Células

A **ativação da célula endotelial** é processo inicial tão importante na aterosclerose quanto na sinovite reumatoide. Sua participação está ligada à expressão de moléculas de superfície (moléculas de adesão, fatores pró e anticoagulantes), à sua propriedade de interação com células (leucócitos, fibroblastos, células musculares lisas) ou anticorpos (antifosfolípidos e anti-LDL oxidado) e também da função de secreção de substâncias solúveis inflamatórias (citocinas, quimiocinas, proteases, metabólitos lipídicos) e vasoativas. Esse processo ocorre seja por estímulo inflamatório sistêmico ou irritativo por anormalidades lipídicas.²



LEMBRAR

Função vasodilatadora prejudicada, dependente da célula endotelial ou do relaxamento das células musculares lisas, resultando em efeitos pró-aterogênicos e maior rigidez aórtica, são bem documentados em pacientes com AR e LES.⁶

Em relação às células imunológicas, tanto as do sistema imune inato quanto as do sistema adaptativo estão implicadas na aterogênese.^{2,7} Os monócitos aderem à superfície endotelial e transmigram para a íntima dos vasos sanguíneos, transformando-se em macrófagos. Os macrófagos fagocitam partículas lipídicas (células espumosas) e são uma fonte importante de citocinas e proteases, com papel central na aterogênese. Neutrófilos que infiltram a placa são importantes em acelerar e desestabilizar a placa, por meio da liberação de mieloperoxidases, gelatinases e enzimas proteolíticas.^{2,7}

Em relação ao sistema imune adaptativo, linfócitos T helper (LTh) autorreativos, especialmente CD4+ e CD28-, têm papel relevante comum nas artrites autoimunes e também na aterosclerose. Há predomínio de resposta Th1 e Th17, além de prejuízo de função anti-inflamatória e antiaterogênica das Tregs.^{2,7}

Moléculas de superfície celular

Moléculas de adesão estão implicadas em injúria endotelial e adesão endotélio-leucócitos. ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, P e E-selectina estão associadas à aterosclerose associada à AR.² A interação CD40-CD40L também tem função na aterosclerose, regulando a apresentação de antígeno, resposta de célula B, migração celular e ativação de plaquetas. CD40 é fator prognóstico em DVC.²

Citocinas e outros mediadores solúveis

Entre as **citocinas inflamatórias**, o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina 6 (IL-6) apresentam o maior corpo de evidências de participação na aterosclerose. O TNF α secretado por leucócitos (especialmente macrófagos), célula endotelial e células musculares lisas promove potentes efeitos na parede arterial, com aumento da apoptose celular, aumento da expressão de moléculas de adesão com transmigração de leucócitos e transformação da célula endotelial em fenótipo mais pró-coagulante e vasoconstritor. A IL-6 induz disfunção endotelial, aumento da secreção hepática da PCR, resistência insulínica e efeitos negativos no perfil lipídico. IL-1 e IL-18 merecem maior investigação.

Em pacientes com AR, ambas as citocinas, TNF α e IL-6, estão fortemente implicadas na aterogênese, além de insuficiência cardíaca (IC), resistência insulínica, dislipidemia e obesidade.^{2,7} Pacientes com LES têm vias inflamatórias diferentes na aterosclerose prematura, e o interferon do tipo I é a citocina chave.^{2,9} Já na doença psoriásica, a IL-17 tem papel central na disfunção endotelial e formação de espécimes reativas de oxigênio em modelos murinos.¹⁰



LEMBRAR

Quimiocinas que demonstram papel importante na sinovite reumatoide também estão envolvidas na aterosclerose, sendo que a CCL-2/MCP-1 está associada a aumento do RCV mesmo na população geral.²



As metaloproteases de matriz regulam a interação entre as moléculas de adesão-células e podem degradar o colágeno e adelgaçar a capa da placa aterosclerótica, tornando-a mais propensa à ruptura.

A MMP-9 mostrou-se importante fator na aterogênese em pacientes com AR.^{2,7} Adipocinas também tem efeitos pró-aterogênicos. Resistina, leptina, quemerina e, com menor intensidade, adiponectina, mostraram-se relevantes na aterogênese em pacientes com AR.^{2,6} Frações terminais do complemento mostraram-se implicados no processo de aterosclerose em modelos murinos.^{2,6}

Reagentes de fase aguda

A PCR é produzida pelo fígado em resposta à IL-6. É um clássico marcador de inflamação, e pode exercer efeitos locais e sistêmicos. Elevações discretas podem ser detectadas por testes ultrasensíveis na aterosclerose, e nas DAI é marcador independente de aterosclerose acelerada. Infusão de PCR em estudos em humanos demonstrou induzir disfunção endotelial, especialmente nos portadores de dislipidemia.²

Autoanticorpos

Autoanticorpos detectados em DAI podem exercer **efeito patogênico pró-aterosclerótico**, sendo que o mecanismo proposto, mais provável, é a sua interação com a célula endotelial.^{2,11}

O **fator reumatoide (FR)** acelera a aterosclerose em pacientes com AR e tem correlação com disfunção endotelial, presença de placa carotídea e mortalidade cardiovascular.² Anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs) são os marcadores mais específicos da AR e tem ações patogênicas tanto na sinovite reumatoide quanto na aterosclerose, já que promovem ativação de marcadores inflamatórios, trombóticos e pró-oxidativos.²

Recentemente, citrulinização do fibrinogênio tem sido detectada nas placas de aterosclerose. Em um estudo da coorte WHI de 10.000 pacientes com AR, a soropositividade para anticorpos ACPAs conferiu maior RCV geral e fatal, além de acidente vascular, na comparação com os soronegativos.²



Anticorpos contra o LDL-oxidado são encontrados em cerca de 10% dos pacientes com AR, sendo que numerosos estudos o correlacionam com maior RCV em tais pacientes.²

Anticorpos antifosfolípidos, tanto anticardiolipina quanto anti-B2 glicoproteína I, encontrados em cerca de 20% dos pacientes com AR e em 30 a 40% dos pacientes com LES, exercem ações pró-trombóticas e têm participação na aterosclerose nesses pacientes.²

Sistema receptor ativador do fator nuclear kappa ligante/receptor ativador do fator nuclear kappa/osteoprotegerina

A via osteometabólica receptor ativador do fator nuclear kappa ligante (RANK-L)/receptor ativador do fator nuclear kappa ligante (RANK)/osteoprotegerina (OPG) também tem sido associada à aterosclerose, calcificação e rotura das placas de ateroma em pacientes com AR. O RANK-L induz produção de quimiocinas, como CCL-2/MCP-1 e metaloproteases.²



ATIVIDADES

5. Explique a ativação das células endoteliais na aterosclerose.

.....

.....

.....

.....

Resposta no final do artigo

6. Qual dos seguintes leucócitos fagocitam partículas lipídicas?

- A) Neutrófilos.
 B) Monócitos.
 C) Linfócitos.
 D) Macrófagos.

Resposta no final do artigo

7. A progressão da aterosclerose nas DAI apresenta semelhanças fisiopatológicas com o desenvolvimento da sinovite da AR. Com base nessa afirmativa assinale a alternativa correta.
- A) A ativação endotelial é evento tardio, resultando em rigidez vascular das doenças reumáticas de longa data.
 - B) O processo inflamatório vascular da aterosclerose é predominantemente celular, com células do sistema imune inato, como os macrófagos e neutrófilos, e as do sistema imune adaptativo, especialmente os linfócitos B.
 - C) A ativação endotelial, a hiperexpressão de moléculas de adesão, a transmigração de leucócitos e o influxo de partículas lipídicas para o interior da parede vascular são eventos precoces na aterosclerose.
 - D) Citocinas envolvidas do processo de aterosclerose envolvem aquelas de padrão de resposta Th1, como o TNFa e IL-1 que são hiperexpressas no LES e interferon gama (IFNg) que é hiperexpresso na AR, como também de resposta TH2, a exemplo da IL-6, e, por último, de resposta Th17.

Resposta no final do artigo

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR TRADICIONAIS NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

Fatores de RCV **tradicionais**, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, sedentarismo, tabagismo, história familiar de DCV e alterações do índice de massa corporal (IMC) predizem aumento de risco de DCV em populações com diagnóstico de DAI. Vários fatores, como HAS, dislipidemia, obesidade e a própria caquexia relacionada aos quadros inflamatórios crônicos sistêmicos são subtratados, ou até mesmo não diagnosticados nesses pacientes.

Diabetes melito

Dados epidemiológicos sugerem fortemente a **relação entre AR e resistência periférica insulínica**. Sokka e colaboradores, no estudo QUEST-RA, demonstraram a presença de DM como fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com diagnóstico de AR.¹² Innaa e colaboradores, em um estudo prospectivo, observaram o DM como fator de risco preditivo para novos eventos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico recente de AR.¹³



Screening anual com glicemia de jejum e dosagem de hemoglobina glicosilada devem ser realizados em pacientes com DAI ativa e em pacientes em corticoterapia crônica ou que apresentem fatores de RCV já estabelecidos.

Hipertensão arterial

Estudos de prevalência prévios mostram que o diagnóstico de **HAS** parece ser mais comum em pacientes com AR estabelecida, na comparação com a população geral. Além de ser muitas vezes subdiagnosticada, o controle dos níveis pressóricos torna-se mais difícil nesses pacientes, devido ao tratamento específico das DAI, que envolve o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), glicocorticoides e imunossupressores, como ciclosporina e leflunomida, intimamente relacionados com aumento dos níveis de pressão arterial (PA).



O controle dos níveis pressóricos e o tratamento precoce da HAS são fundamentais quando ela é diagnosticada em pacientes com AR.

Tabagismo

O **tabagismo** é considerado um dos fatores de risco mais associados com incidência e progressão de DAI, como AR e EA. Em pacientes com AR, o tabagismo está relacionado com a produção de anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), piora dos índices de atividade de doença, erosão radiográfica e manifestações extra-articulares.



A cessação do tabagismo deve ser estimulada de forma incisiva em pacientes com AR e EA, a fim de obter melhor controle da atividade das DAI e abolir este RCV já estabelecido no desenvolvimento de DCV.

Índice de massa corporal

Da mesma forma que a obesidade é documentada como um fator de RCV em pacientes com DAI, **níveis baixos de IMC** já são relatados como risco em populações com diagnóstico de AR. A caquexia relacionada a doenças inflamatórias parece estar associada com aumento de morte por DCV em pacientes com AR.



LEMBRAR

Controle de peso, estímulo à realização de dietas saudáveis e prática de exercícios físicos regulares devem ser constantemente incentivados se for demonstrado o elevado RCV que obesidade e baixos índices de IMC trazem para indivíduos com diagnóstico de AR.

Dislipidemia nas doenças reumatológicas autoimunes

A **dislipidemia** nas DAI é um tema amplo e com várias dúvidas a serem esclarecidas. Enquanto na população geral o papel do perfil lipídico já está bem estabelecido, em pacientes com DAI ele está longe de ser claro. O conceito de mero marcador de RCV é certamente menor do que parece ser a interação entre lipídeos e inflamação.

Os lipídeos têm ativa interferência na resposta inflamatória, seja na fase aguda, na sua modulação e regulação, seja nas fases crônicas. Os lipídeos endógenos bioativos são divididos em três classes:

- eicosanoides;
- lipídeos especializados mediadores de resolução (SPMs);
- lisoglicerofosfolípidos/esfingolipídeos e endocanabinoides.

Cada uma dessas classes tem funções diversas no processo inflamatório, com funções desencadeadoras, amplificadoras e mediadoras (Quadro 1).

Quadro 1

PAPEL DOS LIPÍDEOS BIOATIVOS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

Família dos lipídeos bioativos	Lípídeo bioativo	Doença inflamatória crônica	Efeito
Eicosanoides clássicos	PGE2, PGI2	AR Câncer Doença de Crohn Asma Esclerose múltipla	Amplificação de citocinas, respostas imunes inatas aprimoradas e recrutamento de células imunes adaptativas.
	LTB4	Psoríase AR Asma Doença inflamatória intestinal Aterosclerose	Quimiotaxia e tráfico de leucócitos.
SPMs	LXA4	Doença de Alzheimer	Diminuição da produção e efeitos neuroprotetores.
	RvD1	DPOC	Diminuição da produção e efeitos benéficos. Metabolismo e correlação imbricados com a instabilidade da placa. Diminuição do tecido adiposo e melhora da sensibilidade à insulina. Proteção na cartilagem. Correlação com funções cognitivas e fagocitose beta-amiloide. Supressão Th1/Th17 e indução M2 Supressão de macrófagos M1.
	RvD2	Obesidade/DM tipo II Aterosclerose	Produção diminuída Efeitos ateroprotetores
	RvD3	AR	Produção diminuída
	PDX	Doença de Alzheimer	Diminuição da produção e efeitos neuroprotetores.
	MaR1	Doença de Alzheimer	Diminuição da produção e fagocitose beta-amiloide.

(Continua)

Lisoglicerofosfolípides	LPC, LPA	Obesidade/DM tipo II Câncer Aterosclerose AR	Produção sustentada e promoção de cascatas inflamatórias.
Esfingolípides	Ceramida, esfingosina-1-fosfato (S1P), ceramida-1-fosfato	DM tipo II Aterosclerose Doença inflamatória intestinal	Inflamação do tecido adiposo, resistência à insulina e ativação de células imunes. Recrutamento de leucócitos e disfunção vascular.
	Esfingosina-1-fosfato (S1P)	Esclerose múltipla Doença inflamatória intestinal Asma	Interrupção da sinalização e tráfico de células T e B de órgãos linfoides. Níveis aumentados e efeitos benéficos
eCBs	Araquidonoiletanolamida, 2-araquidonoilglicerol	Câncer Doenças metabólicas Doenças gastrointestinais Aterosclerose DAI Esclerose múltipla Doença de Alzheimer ELA Desordens do humor	Alteração diferencial de seus níveis e efeitos benéficos quando administrados ou mediante manipulação genética/farmacológica de um membro do sistema Ecb.
	Palmitoiletanolamida	Inflamação granulomatosa crônica Esclerose múltipla Dor neuropática	Níveis diminuídos e efeitos benéficos Níveis aumentados e redução da incapacidade motora em modelos animais. Efeitos antialodínicos e anti-hiperalgésicos via modulação da atividade microglial e mastocitária.

AR: artrite reumatoide; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DM: diabetes melito; ELA: esclerose lateral amiotrófica; DAI: doença autoimune; SPM: lipídeos especializados mediadores de resolução; eCBs: endocanabinoides; LPC: ácido lisofosfático; LPA: lipoxigenase.

Fonte: Adaptado de Chiurchiù e colaboradores (2018).¹⁴

Os eicosanoides certamente são os **mais relevantes**, por serem os precursores do ácido aracídico e de várias moléculas, como prostaglandinas, prostacilinas, tromboxane, leucotrienos e lipoxina, com ações típicas inflamatórias, mas também vasomotoras, e na agregabilidade plaquetária.¹⁴ Em um quadro de inflamação aguda, monócitos, macrófagos e granulócitos rapidamente produzem eicosanoides, desencadeando resposta inflamatória clássica de dor, rubor e edema. Na resolução do processo, as mesmas células inflamatórias liberam outro, os SPMs, que restauram o processo e devolvem a homeostase tecidual.

Os lisoglicerofosfolípides e endocanabinoides estão envolvidos no processo de regulação e adaptação tecidual à inflamação. Alterações de suas concentrações plasmáticas e tipo de fatores desencadeantes e genéticos podem levar à cronificação e à lesão tecidual persistente, presente em várias patologias, como câncer, DCV e DAI.¹⁵



LEMBRAR

O conceito de que os lipídeos são apenas constituintes estruturais está ultrapassado, pois, além do seu papel constitucional, energético e sinalizador, os mecanismos desencadeantes e regulatórios da inflamação e sua homeostase são cada vez mais evidentes..

A resposta imunológica aos agressores, basicamente, divide-se em dois tipos, celular e humoral, ambos mediados pelos linfócitos T, que, dependendo do estímulo causador da inflamação, podem se diferenciar em Th1, para resposta celular, ou linfócitos T-helper tipo 2 (Th2), para resposta humoral. A resposta inflamatória ao estímulo pode levar à produção de mediadores inflamatórios (citocinas) específicos e característicos (Th1: TnF-a, interferon- γ , IL-2, IL-12; e Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 (3), e a interação entre eles modula, amplifica ou inibe o processo de inflamação.

Contudo, além do papel imunológico, as citocinas produzidas pelos linfócitos Th-1 e Th-2 tem envolvimento na função metabólica. A IL-1 e TNF-a inibem a função da lipase lipoproteica, com conseqüente elevação de VLDL, triglicerídeos e queda de lipoproteína de alta densidade (HDL). Por outro lado, a IL-6, citocina de resposta humoral (Th2) estimula a neoglicogênese, levando à hiperglicemia e resistência à insulina, além de inibir o glucagon hepático e a lipólise, tendo como conseqüência a elevação dos triglicerídeos.¹⁶ Portanto, uma resposta inflamatória desbalanceada e crônica pode levar à constante produção de vários mediadores inflamatórios, interferindo no perfil lipídico.

As alterações lipídicas nas DAI podem também estar associadas a alterações genéticas. Polimorfismos associados e níveis anormais de lipídeos plasmáticos são comuns na AR, por exemplo, e muitos deles são os mesmos polimorfismos relacionados à ocorrência de AR.¹⁷

Apesar de ainda longe de serem bem compreendidas, as alterações lipídicas nas DAI guardam relação com o grau de inflamação, e o perfil de lipídeos plasmáticos tem conseqüências mais aterogênicas do que nas pessoas não cronicamente inflamadas. Parece haver, inclusive, um papel regulatório dos lipídeos na inflamação, em especial do HDL e Apo A-1, que podem inibir a interação entre linfócitos e monócitos e interferir na produção de IL-1 e TNF-a.¹⁸

De uma maneira geral, espera-se um perfil com colesterol total (CT) e HDL mais baixos do que na população geral e elevação de triglicerídeos. Enquanto elevações do colesterol estão consagradas como elemento risco para IAM e AVC na população geral, na AR, essa relação parece ser inversa.

De fato, os níveis de CT, LDL e HDL costumam ser mais baixos na AR, nas APs e na EA, guardando relação com a atividade da doença e se normalizam com controle da inflamação,¹⁹ havendo inclusive, alterações dependentes da medicação empregada, algumas promovendo elevação do colesterol como os corticoides e alguns tipos de anti-TNF-a. As conseqüências desse padrão lipídico ainda carecem de entendimentos e podem confundir a avaliação de risco tradicional para as DCVs.

As publicações ainda são contraditórias, por exemplo, sobre a contribuição do perfil lipídico nesses pacientes na sua associação com DCV¹⁹ e geram dúvidas sobre qual o real papel dos fatores de risco tradicionais para DCV nas DAI e sua relação com o processo inflamatório (como causa ou conseqüência).

Na verdade, tem sido levantado que a inflamação altera não só as concentrações de lipídeos plasmáticos, mas, principalmente, sua função. A revisão da literatura publicada por Wakee e colaboradores mostrou que em pacientes com psoríase não tratada há disfunção da proteção antioxidante e removedora de colesterol do HDL e maior disfunção endotelial que se correlaciona a eventos cardiovasculares.²⁰ Isso reforça conceito da interferência dos lipídeos no controle inflamatório nos pacientes com DAI.

De fato, o HDL tem duplo papel na homeostase inflamatória e pode exercer função pró-inflamatória nos quadros agudos e anti-inflamatória em condições basais. Além de remover o excesso de LDL dos tecidos, o HDL normofuncionante diminui os radicais livres e a oxirredução do LDL e, conseqüentemente, sua fixação subendotelial, além de inibir a expressão de moléculas de adesão e citocinas envolvidas na migração de monócitos para parede do vaso.

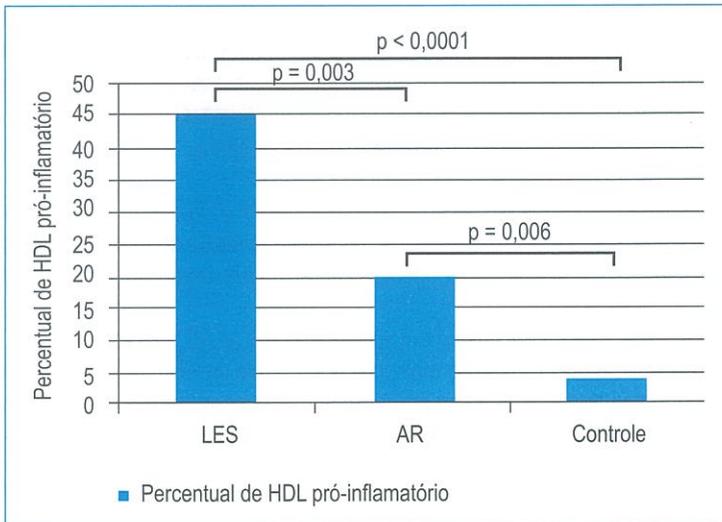


LEMBRAR

O HDL em estado pró-inflamatório perdem as características de proteção, facilitando o surgimento de aterosclerose e disfunção endotelial.

A **aterosclerose prematura** é reconhecidamente mais frequente em pacientes com AR, LES e outras DAI. Mulheres jovens lúpicas têm 50 vezes mais chances de sofrer IAM do que os indivíduos sem essa condição.²¹ A maior incidência de aterosclerose acelerada ocorre mesmo quando são descontados os fatores de risco clássicos para sua ocorrência, como a dislipidemia, por exemplo.

MacMahon e colaboradores²¹ mediram a capacidade anti-inflamatória do HDL em pacientes lúpicos. Um grupo controle de 72 pessoas foi comparado com 144 mulheres lúpicas, nas quais a função anti-inflamatória do HDL foi medida pela capacidade da partícula em diminuir a oxirredução do LDL. Os autores encontraram maior frequência de partículas pró-inflamatórias de HDL nas lúpicas, que se relacionavam diretamente ao grau de inflamação, e com uma maior taxa de LDL oxidado e de doença aterosclerótica, quando comparados ao grupo controle (Figura 1).



HDL: lipoproteína de alta densidade; **DAI:** doença autoimune; **LES:** lúpus eritematoso sistêmico; **AR:** artrite reumatoide.

Figura 1 — Associação de HDL pró-inflamatório e DAI. A proporção de indivíduos com HDL pró-inflamatório é maior naqueles com LES, mas a proporção nos pacientes com AR também é aumentada em relação ao grupo controle. Valores de *p* foram determinados por análise do qui-quadrado, com *p* significativos $\leq 0,006$.

Fonte: Adaptada de McMahon e colaboradores (2006).²¹

Aparentemente, quanto maior o estado inflamatório, maior a alteração das funções dos lipídeos. Pacientes com AR apresentam maiores níveis de fosfolipase A2, uma proteína inflamatória de fase aguda com forte correlação com doença aterosclerótica. Esses pacientes apresentam, além da diminuição da função anti-inflamatória do HDL, maior quantidade de partículas de LDL pequenas e densas, com maior ação aterosclerótica.²²



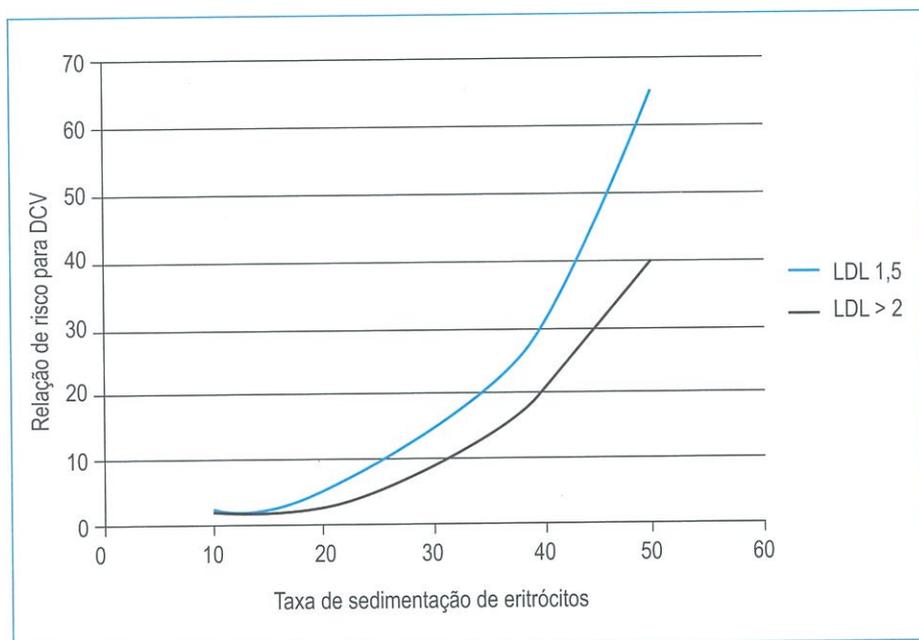
LEMBRAR

Há diferentes subclasses de LDL, com grande heterogeneidade de tamanho, função biológica e capacidade aterosclerótica, sendo as partículas menores e densas as mais relacionadas à incidência de doença aterosclerótica.

Rizzo e colaboradores encontraram direta correlação entre grau de inflamação e presença de partículas menores e densas de LDL em pacientes com AR recém-diagnosticada e sem tratamento e maior que no grupo controle.²³

A correlação normalmente esperada entre níveis mais altos de LDL e CT e aterosclerose e eventos isquêmicos não acontece em pacientes com quadro inflamatório crônico e exacerbado. Há várias publicações sobre o paradoxo das alterações lipídicas e doença aterosclerótica nas DAI. Por exemplo, um estudo com 651 pacientes com AR, mostrou que valores mais baixos de CT e LDL estavam mais associados a DCVs do que valores maiores de colesterol.²⁴

Nesse estudo, a inflamação teve maior impacto na ocorrência de eventos do que os valores de colesterol, mesmo em níveis maiores, e os marcadores inflamatórios mais fortemente correlacionados a ocorrências de eventos cardiovasculares que o valor do CT e do LDL, o que mostra a importância da inflamação como desencadeante de DCV, independentemente do valor plasmático dessas partículas. Os autores mostraram ainda que essas alterações ocorrem anos antes do início da doença e que se intensificam com maior grau de inflamação (Figura 2).



HR: razão de risco; DCV: doença cardiovascular; VHS: velocidade de hemossedimentação; LDL: lipoproteína de baixa densidade; AR: artrite reumatoide.

Figura 2 — Razão de risco de DCV. HR para DCV na AR para vários níveis de VHS, de acordo com os níveis de LDL. Todos os HRs estão relacionados ao ponto de referência (isto é, VHS = 10mm/hora e LDL = 2mmol/L, em que a FC = 1,0).
Fonte: Adaptada de Myasoedova e colaboradores (2011).²⁴

O conceito tradicional de eventos cardiovasculares mais associados a níveis maiores de LDL e CT não se aplica em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, como AR e LES, nas quais valores mais baixos de LDL parecem estar relacionados a pior prognóstico. A interferência da inflamação no perfil e na função dos lipídeos deve estar relacionada a esta ocorrência. O estudo CARRE (Cardiovascular Research and Rheumatoid Arthritis) observou que a maior correlação entre DCV e dislipidemia ocorria com valores maiores de PCR. Além disso, mesmo nos pacientes bem controlados, há persistência de atividade inflamatória sustentada, que interfere em valores e funções dos lipídeos.²⁴



Mais que valores plasmáticos, as metas dos lipídeos em pacientes com DAI devem levar em consideração o grau e tempo de inflamação, e, ainda assim, necessita-se de definição da melhor interpretação destes dados.



ATIVIDADES

8. Qual das alternativas apresenta todas as manifestações extra-articulares associadas à EA?

- A) Insuficiência aórtica (IAo), distúrbio de condução, nefropatia por imunoglobulina a (IgA).
- B) Aortite, fratura espinhal traumática, amiloidose, púrpuras.
- C) Miocardite, osteoporose, uveíte anterior, espondilodiscite.
- D) Doença isquêmica cardíaca, amiloidose secundária, parotidite e ossificação do ligamento longitudinal posterior.

Resposta no final do artigo

9. Qual a divisão de classes dos lipídeos endógenos bioativos?

.....

.....

.....

.....

Resposta no final do artigo

10. Sobre os efeitos do RvD1, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () Supressão de Th1/Th17.
- () Diminuição do tecido adiposo.
- () Promoção de cascatas inflamatórias.
- () Amplificação de citocinas.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — V — F — F
- B) V — F — V — F
- C) V — F — F — V
- D) F — F — V — V

Resposta no final do artigo

11. Observe as afirmativas sobre os eicosanoides.

- I — São os precursores dos lipídeos, por isso, estimulam a hemóstase.
- II — São produzidos por monócitos, macrófagos e granulócitos em quadro de inflamação aguda.
- III — Estimulam a neoglicogênese, levando à hiperglicemia e resistência à insulina.

Quais estão corretas?

- A) Apenas a I.
- B) Apenas a II.
- C) Apenas a III.
- D) Apenas a I e a II.

Resposta no final do artigo

12. Qual a função do HDL na homeostase inflamatória?

.....
.....
.....
.....

Resposta no final do artigo

13. Sobre o LDL, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () Em estado pró-inflamatório perde suas características protetoras.
- () Relaciona-se com o grau de inflamação e maior taxa de HDL oxidado.
- () Possui diferentes subclasses com grande heterogeneidade de tamanho, função biológica e capacidade aterosclerótica.
- () Em AR e LES, seus valores mais baixos estão relacionados a um pior prognóstico.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — V — F — V
- B) V — F — F — F
- C) F — V — F — V
- D) F — F — V — V

Resposta no final do artigo

FÁRMACOS UTILIZADOS NAS DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES E RISCO CARDIOVASCULAR

Anti-inflamatórios não esteroides

Há poucos dados de segurança que relacionam o uso de **AINEs** em pacientes com doenças inflamatórias crônicas. A metanálise de nove estudos randomizados e controlados de pacientes com osteoartrite e AR em uso de AINEs não demonstrou aumento significativo de eventos cardiovasculares quando comparados com o placebo. Resultados similares foram obtidos na análise de uma coorte de pacientes com diagnóstico de poliartrite inflamatória, em que o uso de AINEs não apresentou associação com aumento da mortalidade por causa cardiovascular.²⁵

Inúmeros ensaios clínicos anteriores já demonstraram aumento de RCV em pacientes tratados com AINEs inibidores seletivos das ciclo-oxigenase (COX2) comparados com o grupo controle. Estudos observacionais que avaliam desfechos cardiovasculares em grandes populações também sugeriram aumento da toxicidade com uso de AINEs em alguns subgrupos, como em pacientes com idade superior a 80 anos, hipertensos e aqueles com diagnóstico prévio de doença cardíaca, DPOC e AR.²⁶ Isso pode ser particularmente mais evidente em casos de coronariopatia aguda, na qual o uso de AINEs e ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser evitado.

Na doença coronária crônica, o uso concomitante de AAS e AINEs também pode causar competição da inibição da via do ácido aracdônico, o que predispõe maior risco de sangramento ou tromboembolismo. O uso de outro antiagregante plaquetário pode ser uma opção.



Apesar dos dados conflitantes em relação à utilização de AINEs, o uso cauteloso dessas medicações deve ser orientado tanto em pacientes com DAI como na população geral.

Glicocorticoides

O **aumento do RCV e seus desfechos**, como IAM, insuficiência cardíaca (IC) e morte súbita, estão intimamente ligados à dose cumulativa e ao tempo de uso dos glicocorticoides (GC). Hiperglicemia e aumento de peso estão possivelmente relacionados.

Apesar do impacto negativo no perfil lipídico observado em estudos prévios, pesquisas recentes demonstram melhora dos níveis séricos de CT e HDL em pacientes com AR em terapia com baixas doses de corticoide,^{27,28} talvez mediado pelo seu efeito anti-inflamatório hoje estabelecido. Ainda nesse contexto, uma recente metanálise observou pobre relação entre aumento de RCV em pacientes com AR tratados com baixas doses de prednisona (10mg/dia).



LEMBRAR

O uso de GC em pacientes com AR tratados com prednisona deve ser realizado pelo menor tempo e com a menor dose possível.

Metotrexato

O **metotrexato (MTX)** é uma droga imunossupressora modificadora do curso de doença (DMARD), bem estabelecida no tratamento de DAI com AR, LES e síndrome de Sjögren (SSj). Nos últimos anos, vem sendo relacionado à redução do risco de DCV, principalmente em pacientes com AR.

Uma recente metanálise evidenciou redução de morbidade e mortalidade associada à causa cardiovascular (IAM, e diminuição de RCV) em pacientes em uso de MTX.²⁹ Outro grande estudo, o CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), corroborou esse achado, demonstrando o papel significativo do uso do MTX na melhora do desfecho cardiovascular vinculado ao processo inflamatório fisiopatológico de doenças cardiovasculares. Avaliou-se o efeito do uso de MTX (15 a 20mg/semana) na prevenção secundária de IAM, AVC entre pacientes com DCV primária, DM ou síndrome metabólica.³⁰



O uso de MTX deve ser recomendado, por ora, apenas como DMARD para pacientes com DAI, já que pesquisas demonstram mas ainda não sustentam os benefícios deste imunossupressor nas DCVs.

Inibidores do fator de necrose tumoral

O **TNF** é uma importante citocina pró-inflamatória envolvida na fisiopatologia das DAIs. Além disso, trata-se de uma citocina inflamatória intimamente relacionada com o aumento do RCV e seus desfechos (IAM e AVC), quando comparado à população geral.

É sabido que o TNF contribui para instabilidade endotelial e progressão aterosclerótica.³¹ Como resultado, tem-se estudado o potencial efeito cardioprotetor da terapia imunobiológica com anti-TNF em pacientes com diagnóstico de AR, EA, e APs, porém, até o momento os resultados são conflitantes.

Um estudo de registro sueco não evidenciou diminuição dos casos de síndrome coronariana aguda (SCA) em pacientes em vigência de terapia anti-TNF para AR, incluindo subgrupos com boa resposta EULAR.³² Outro estudo de avaliação de dados norte-americanos de pacientes com AR — U.S. Veterans Administration database — não demonstrou redução do RCV, mas, aparentemente, evidenciou diminuição dos casos de AVC.

Dados recentes sugerem que a terapia anti-TNF pode promover aumento dos níveis séricos de HDL, CT e triglicerídeos, mas sem reduções significativas dos níveis de LDL. Apesar das atuais evidências de melhora no perfil lipídico e diminuição do RCV, são necessários estudos prospectivos de longa duração para avaliar a relação do tratamento imunobiológico e o desfecho cardiovascular.



Recomenda-se o uso contínuo de inibidores de TNF em pacientes com AR, EA e APs, com atenção no controle anual do perfil lipídico, assim como na população geral.

Imunobiológicos não-TNF

Também chamados de terapia alvo, os **imunobiológicos não-TNF** são novas terapias imunobiológicas utilizadas em casos refratários de AR, EA e APs.

Rituximabe

O **rituximabe** trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico contra linfócitos B CD20. Estudos prospectivos de longa duração não demonstraram diferenças significativas em relação a eventos cardiovasculares em pacientes com AR e a população controle. No que diz respeito à disfunção endotelial e ao perfil lipídico, os resultados ainda são conflitantes.³³

Tocilizumabe

O **tocilizumabe**, anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-6, vem sendo associado à redução dos níveis sérios de PCR, porém, com impacto negativo nos níveis de CT, LDL e HDL, persiste por anos após início do tratamento.³⁴

Tofacitinibe

Inibidor oral da Janus Kinase (JAK-1), o **tofacitinibe** foi recentemente aprovado para o tratamento de AR. Assim como o tocilizumabe, relaciona-se com aumento significativo de LDL quando comparado a pacientes controle.³⁵ Contudo, dados e estudos de longo prazo são necessários para elucidação adequada do risco-benefício relacionado ao perfil destes novos agentes imunobiológicos no que diz respeito à DCV.

Em resumo, o tratamento adequado da inflamação leva ao benefício do controle da DAI e à possível diminuição do RCV pela modificação da evolução da doença e conseqüente menor comprometimento cardiovascular. Em alguns casos, contudo, o próprio tratamento pode agravar o RCV, especialmente no uso de AINES e corticoides em doses altas e por tempo prolongado.



O uso racional das medicações com atenção aos efeitos colaterais, interações medicamentosas e efeito potencializador de risco deve ser sempre considerado.

INFLAMAÇÃO PRÓPRIA DA DOENÇA DE BASE

A **inflamação própria da doença de base** pode afetar as três camadas diferentes do coração, como discutido anteriormente. A doença do miocárdio e do tecido de condução trazem um grande incremento na morbidade e mortalidade cardiovascular nos pacientes portadores de DAI.

VASCULITES

A **vasculite** nas DAI pode ter mecanismo predominantemente humoral ou celular. Diferentemente da aterosclerose, as vasculites cursam com lesão inflamatória do endotélio, podendo causar fenômenos trombóticos e isquemias ou mesmo hemorragias em vários órgãos e tecidos. A infiltração de células inflamatórias na parede dos vasos pode causar alteração estrutural, com dilatações ou cicatrizações estenóticas.

O LES é o protótipo de enfermidade com produção maciça de autoanticorpos, produzindo exuberantes vasculites por imunocomplexos. Os pacientes portadores de AR com altos títulos de FR têm risco aumentado de apresentarem vasculites, também por imunocomplexos. Já em doenças mais soronegativas, como a APs e a EA, o fenômeno vasculítico é de predomínio celular.



As vasculites podem incrementar RCV ao produzirem aortite, coronarite, doença renal arterial ou glomerulonefrite.⁸

VASCULOPATIA TROMBÓTICA AUTOIMUNE

A **síndrome antifosfolípídica (SAF)** é uma trombofilia adquirida autoimune, fortemente associada ao LES, mas também à AR. Anticorpos antifosfolípidos interagem com células (especialmente endotélio, plaquetas e monócitos), cascata da coagulação, vias anticoagulantes e da fibrinólise, além de ativarem a cascata do complemento, criando um ambiente pró-trombótico e pró-coagulante. Especialmente no LES, a vasculopatia trombótica autoimune pode ser mecanismo subjacente de doença coronariana, cardiomiopatia isquêmica (CMI) silenciosa envolvendo a microcirculação e a clássica endocardite de Libman-Sacks.⁸

DOENÇA RENAL

O **envolvimento renal** próprio das DAI, frequente no LES e raro em AR, APs e EA, ou também secundário ao uso de fármacos antirreumáticos, traz aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular. Os mecanismos envolvidos são HTA, dislipidemia, uremia, efeitos protrombóticos, anemia, hipovitaminose D e hiperparatireoidismo (secundário ou terciário) com calcifilaxia.

AMILOIDOSE

A **amiloidose** secundária à doença inflamatória crônica, descontrolada, ocasionada pelo aumento dos níveis do soroamiloide A (amiloidose AA), pode ser complicação das DAI. Especialmente descrita na AR e na EA, é bastante rara nos dias atuais, em função da melhora do controle dos fenômenos imunoinflamatórios. O depósito tecidual de proteínas amiloides pode ser responsável por doença miocárdica e anormalidades de condução elétrica.⁸



ATIVIDADES

14. Com relação aos efeitos adversos dos AINEs, assinale a alternativa correta.

- A) AINEs com efeitos inibitórios sobre as COX-1 e COX-2 interferem na ação anti-agregante plaquetária do AAS em baixa dose, diminuindo seu efeito cardioprotetor.
- B) Os inibidores específicos da COX-2 estão associados a uma maior incidência de lesões ulcerosas gastroduodenais endoscópicas, quando comparados aos AINEs tradicionais.
- C) Bloqueadores H2 são eficazes na prevenção das ulcerações gástricas e duodenais associadas aos AINEs.
- D) Edema e retenção de sódio são efeitos colaterais comuns dos AINEs, decorrentes de alterações na reabsorção de sódio e água pelos túbulos distais.

Resposta no final do artigo

15. Sobre o MTX, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () É um DMARD.
- () Seu uso em associação com a prednisona deve ser limitado.
- () Vem sendo relacionado com diminuição do risco de DCV em paciente com AR.
- () Ainda não há comprovação de seus benefícios nas DCV.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — V — F — F
- B) V — F — V — V
- C) V — F — F — V
- D) F — V — V — V

Resposta no final do artigo

16. Em relação à terapia imunobiológica no tratamento das DAI, assinale a alternativa correta.

- A) O uso de anti-TNF está contraindicado em paciente com alto risco de DCV.
- B) Há evidências de melhora no perfil lipídico em pacientes em vigência de terapia com anti-TNF, por promover aumento dos níveis séricos de HDL.
- C) O uso de tocilizumabe (anti-IL-6) está associado ao aumento de reagentes de fase aguda, como PCR, e impacto positivo nos níveis séricos de CT, HDL, e LDL.
- D) A terapia anti-TNF está contraindicada em pacientes com diagnóstico de IC classe funcional NYHA I e II.

Resposta no final do artigo

17. Qual das seguintes condições é uma trombofilia adquirida associada ao LES e à AR?

- A) Vasculite.
- B) Inflamação própria da doença de base.
- C) SAF.
- D) EA.

Resposta no final do artigo

■ AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM DOENÇA REUMÁTICA AUTOIMUNE

A **presença de DCV** impacta negativamente não só na expectativa, mas também na qualidade de vida da população, constituindo-se em uma das principais causas responsáveis por incapacitação, e, mesmo em suas formas subclínicas e precoces, as DCV pioram o prognóstico em longo prazo. Grande parte dos indivíduos que se tornarão doentes cardiovasculares no transcorrer de sua vida poderiam ter evolução diferente se medidas preventivas fossem tomadas.

Desde a década de 1950, os estudos de Framingham têm mostrado a importância de fatores predeterminantes para a ocorrência das DCV — os fatores de RCV. Os fatores de risco clássicos para a ocorrência de DCV, como DM, síndrome metabólica, dislipidemia, HTA, tabagismo e histórico familiar, estão bem estabelecidos como preditores de eventos cardiovasculares, e medidas para o controle e monitoração dos mesmos são recomendadas para a diminuição e o combate às DCVs.³⁶

Entretanto, em certas condições clínicas, os fatores de risco tradicionais parecem não explicar totalmente a incidência de DCV. A coronariopatia e a aterosclerose precoce em mulheres jovens com LES são alguns dos melhores exemplos de como as doenças inflamatórias crônicas podem acometer indivíduos normalmente pouco expostos aos fatores de risco tradicionais. Mesmo com a pluralidade de manifestações extra-articulares das doenças reumatológicas, como, por exemplo, hipertensão pulmonar e encefalites no LES, uveíte nas espondiloartrites (EpAs) e acalasia na esclerodermia, chama a atenção o acometimento do sistema cardiovascular em grande parte destes pacientes, especialmente no território vascular.³⁷

Existem muitos estudos correlacionando AR, LES e vasculites à DCV. Como levantado por Van Doornum e colaboradores, na AR, por exemplo, há uma redução de até três vezes na sobrevivência, sendo a doença isquêmica cardíaca a principal causa de morte.³⁸ Além disso, o risco de IAM nesses pacientes é cerca de duas vezes maior do que na população geral, e o prognóstico após o evento tende a ser pior.



LEMBRAR

A metanálise de Avina-Zubieta, com estudos observacionais realizados entre 1970 e 2005, reuniu perto de 112 mil pacientes com AR e encontrou um risco 50% maior de mortalidade no grupo de pacientes com AR quando comparado com o grupo controle.³⁹



As DAI constituem um grupo considerado de risco elevado para a ocorrência de DCVs, independentemente da presença de fatores de risco clássicos associados, e alguns autores sugeriram considerar as artrites inflamatórias, entre elas, as EpAs, um novo fator de risco para a ocorrência de DCVs.⁴⁰

O processo inflamatório exacerbado, característico das DAI, está intimamente relacionado a lesões vasculares que participam do processo fisiopatológico de diversas DCVs, podendo cursar com vasculites ou aterosclerose acelerada.⁶ Na sua fisiopatologia, a aterosclerose já é reconhecida como consequência do processo inflamatório endotelial local ou sistêmico, no qual a disfunção endotelial, a formação de placas ateroscleróticas ou mesmo a trombose tem início na expressão de receptores inflamatórios pelo endotélio, adesão e infiltração de leucócitos e plaquetas. A aterosclerose acelerada talvez seja a principal explicação para os elevados percentuais de morbidade e mortalidade cardiovascular que estes pacientes apresentam.

A presença e persistência de inflamação pode ser avaliada por vários meios. A **proteína C-reativa ultrasensível (PCRus)** é uma das mais estudadas, e níveis persistentemente aumentados constituem fator de risco independente para eventos cardiovasculares e adicional potencial de risco a outros fatores, como LDL, por exemplo, exercendo papel de incremento de RCV associado.



A presença de PCR elevada se relaciona não só com eventos cardiovasculares, mas também com pior prognóstico para mortalidade, principalmente na fase aguda da cardiopatia isquêmica, servindo, inclusive, como fator de avaliação de risco em procedimentos cardiovasculares.⁴¹

O valor preditivo tardio da PCR para eventos cardiovasculares também é descrito na literatura, como verificado no estudo GUSTO (The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), no qual os autores mostraram maior risco de mortalidade após 30 dias do evento coronário agudo em pacientes com PCR elevada.⁴²

A recente publicação do estudo CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study)⁴³ colocou finalmente uma prova de como a atuação no fator inflamatório é relevante para a prevenção de DCV. Nesse estudo duplo cego randomizado e placebo controlado, no qual 10.061 pacientes pós IAM que persistiram com PCR elevada (> 2 mg) foram tratados com anticorpo monoclonal anti-IL1, houve redução de 15% dos eventos primários de IAM, AVC ou morte cardiovascular.

Mesmo em indivíduos em prevenção primária, a PCR-us pode ser usada como reestratificador de risco, como mostrado por Ridcker e colaboradores na validação do escore de Reynolds.⁴⁴ Assim, a dosagem plasmática de PCRus pode ser considerada como auxiliar de RCV nos portadores de DAI.

O conceito da interação entre inflamação e DCV é reforçado por publicações que correlacionam outros componentes do processo inflamatório com cardiopatia. Kaptoge e colaboradores mostraram que citocinas, em especial a IL-6, são marcadores independentes para eventos cardiovasculares, apesar de ainda pouco se poder afirmar sobre sua relação de causa e efeito.⁴⁵

A IL-6 é liberada por linfócitos T auxiliares tipo 2, por células apresentadoras de antígenos e por adipócitos, sendo uma proteína intimamente relacionada ao processo inflamatório e com importante papel na regulação, principalmente da resposta humoral, inclusive na liberação de PCR-us, com interferência no metabolismo de lipídeos e glicemia, marcadamente associada à síndrome metabólica.

A IL-6 tem se mostrado um marcador atraente em estudos clínicos pelo poder de fornecer informações relacionadas não só ao estado inflamatório, mas também à resposta ao tratamento e à ocorrência de eventos futuros.⁴⁶ A disfunção endotelial decorrente de processos lesivos, como o da inflamação sistêmica crônica, característica das doenças reumáticas, predispõe à infiltração de partículas de LDL. A partir daí, monócitos migram para a camada média arterial, fagocitam o LDL, transformando-se em macrófagos e, mediante sinalizadores aos linfócitos T, amplificam o processo inflamatório liberando citocinas como PCR-us e IL-6.



LEMBRAR

O peso da inflamação como contribuinte no processo de instalação e evolução da doença vascular está bem estabelecido. Contudo, a avaliação de risco adicional através de IL6 não tem ainda recomendação formal.

A maior incidência de DCV nos pacientes com DAI, apesar de já reconhecida, ainda aguarda melhor definição. Enquanto os tratamentos e a investigação diagnóstica nas DAI evoluíram acentuadamente nos últimos anos, a abordagem das DCV nesses pacientes não teve o mesmo paralelo. Os escores de risco para avaliação e conduta de DCV existentes para população geral carecem de certificação nas DAI, nas quais o ambiente inflamatório pode interferir na previsão de risco.

Nos últimos anos, contudo, tem havido um esforço das comunidades científicas na direção de estabelecer critérios para melhor estratificar os pacientes com DAI. Em 2010, o EULAR (European League Against Rheumatism) publicou interessante documento nesse sentido. O estudo, considerando as formas mais comuns de DAI (AR, LES, EpAs), sugere levar em conta, além dos fatores de risco tradicionais para as DCV, o tempo de doença inflamatória, a presença de persistência de atividade inflamatória e a ocorrência de manifestações extra-articulares.⁴⁷

Alguns pacientes devem ter seu escore de RCV multiplicado por 1,5 para repontuação (AR por mais de 10 anos, FR positivo e comprometimento extra-articular). O documento recomenda ainda o ótimo controle do quadro inflamatório e o cuidado com emprego de AINES e altas doses de corticoide, ressaltando a importância do uso de estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) nesses indivíduos. Essas recomendações têm maior evidência nos portadores de LES e AR, com menor força nos pacientes com EpAs.⁴⁷



Recentemente, tem-se demonstrado que nas EpAs (EA, APs, atrite reativa e artrite associada à enteropatia) há maior RCV, mesmo quando considerados os fatores de risco tradicionais, de modo que a presença dessas doenças pode também ser considerada fator de risco adicional a ocorrências de DCV.

Em um acompanhamento de oito anos, Bengtsson e colaboradores compararam quase 22 mil pacientes com EA, APS e espondiloartrite indiferenciada com aproximadamente 270 mil indivíduos controle e encontraram maior prevalência de DCV no grupo com doença articular reumática. De uma maneira geral, o risco nas EpAs foi entre 36 e 76% maior para SCA e 50% maior para tromboembolismo venoso (TEV). O risco de AVC também foi maior no grupo com espondiloartrite, com média de razão de risco (RR) de 1,29 (1,06 a 1,48). Esses dados reforçam as recomendações do EULAR em considerar as EpAs também como agravantes de RCV.⁴⁸

A melhor compreensão do que ocorre pode ser vista na publicação de Crowson e colaboradores, que mostra que esses fatores de risco explicam apenas 70% dos eventos cardiovasculares em pacientes com AR, sendo o restante de 30% dos eventos relacionados a DAI e à atividade inflamatória. Contudo, a contribuição dos fatores de risco clássicos nessa população é incontestável, havendo, inclusive impacto diverso quando comparado à população geral e com diferença entre sexos (Figura 3), podendo-se observar que o tabagismo, a HTA e o nível de atividade da DAI são os mais relevantes, com interessante menor contribuição da dislipidemia e do DM.⁴⁹



HTA: hipertensão arterial; FR: fator reumatoide; anti-CCP: anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos; CT: colesterol total; DM: diabetes melito; Tg: triglicérides; PCR: proteína C-reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal.

Figura 3 — Risco populacional atribuível, em percentual %, para fatores de RCV e características da AR. A) População em geral. B) Entre mulheres. C) Entre homens.

Fonte: Adaptadas de Crowson e colaboradores (2018).⁴⁹

O desafio em se classificar o real risco para DCV nessa população ainda deve ser melhor definido. O amplo espectro de resposta imunológica, a variabilidade da atividade inflamatória em cada uma delas e o uso de medicações com papel modificador da evolução das doenças interferem na interpretação dos estudos, com resultados conflitantes quanto ao tema.

Apesar da recomendação dos trabalhos do EULAR, existem argumentos mais recentes mostrando que se deve procurar melhor a presença de cardiopatia, em especial a aterosclerose acelerada, nos pacientes com DAI. Gomez-Vaquero mostrou que o escore de risco europeu SCORE e o escore espanhol de risco REGICOR, apesar de bons preditores de mortalidade e eventos cardiovasculares na população geral, perdem esse poder em pacientes com AR, em particular quando avaliados pela presença de aterosclerose subclínica.⁵⁰



LEMBRAR

Os escores de risco desenvolvidos para população geral têm acurácia abaixo do desejado em pacientes com AR. Em pacientes com EpAs, quase 50% dos classificados como baixo risco pelo escore de risco de Framingham (ERF) são reclassificados para alto risco quando submetidos a Doppler de carótidas.⁵¹

Além do EULAR, recentemente revisado, outros escores foram desenvolvidos para afinar a avaliação de RCV nas DAI, como o ERS-RA (Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for RA) e o QRISK2.

O ERS-RA reestratifica o impacto dos fatores de risco tradicionais utilizando informações sobre nível de atividade AR, desabilidade, uso de corticoides e tempo da doença. O QRISK2 considera a presença de AR como um fator de risco independente. Contudo, esses escores têm falhado em avaliar corretamente o RCV dos pacientes, em especial quando confrontados com os escores tradicionais.

A pontuação de risco pelo ERS-RA é comparável à obtida pelo escore de Reynolds e Framingham, mas é inferior à avaliação do American College of Cardiology e da American Heart Association (ACC/AHA). Já o escore de QRISK2 superestima os riscos em pacientes com AR na comparação com os escores clássicos.⁵² Apesar de ser um pouco melhor, o escore ACC/AHA não é definido como suficiente para resolver a questão na AR. Ele se mostra incapaz de identificar 55% de pacientes de alto risco quando outros métodos, como US de carótidas, por exemplo, são empregados como método de investigação adicional.⁵³

O comprometimento do sistema cardiovascular não se limita ao território arterial e pode se apresentar de várias formas, como vasculites, miocardites, pericardite, endocardite, valvulopatias e arritmias. A dilatação aneurismática da aorta, a insuficiência aórtica (IAo) e os bloqueios de ramo direito (BRDs) são possibilidades na EA. Miopericardites e endocardites são complicações clássicas no LES e IC sistólica e disfunção diastólica podem ser encontradas na AR. Assim, parece claro que o melhor instrumento para o cálculo de RCV em indivíduos com DAI ainda está em aberto.



Além do emprego de ferramentas de cálculo de RCV, seria mais adequado acrescentar outros métodos de investigação na avaliação de risco, em especial, com emprego de exames complementares de imagem.

Antes, porém, de recomendar a realização de numerosos e dispendiosos exames, algumas considerações são necessárias.

O **eletrocardiograma (ECG)** certamente é o mais simples e econômico exame complementar. Pode ser interessante no acompanhamento de pacientes com espondiloartrite, na qual os bloqueios são mais frequentes e na identificação de sinais de isquemia e necrose em outras DAI, mas tem muito baixa especificidade.

O **ecocardiograma (ECO)** é um exame simples, de baixo custo e sem risco ao paciente que pode acrescentar informações valiosas sobre função sistólica e diastólica, valvulopatias e pericardiopatias. O método tem evoluído, e a incorporação do Doppler tem permitido identificar anormalidades da função ventricular em fases precoces e relacionadas não só à atividade, mas também à gravidade e à resposta ao tratamento da doença, especialmente na AR e no LES. Contudo, além de ser operador-dependente, exige a presença de uma boa janela acústica para sua realização mais confiável.

A **cintilografia** pode ser empregada para avaliar a perfusão coronária nos pacientes com DAI. Apesar da possibilidade de evidenciar aterosclerose nesses pacientes e de sua alta sensibilidade, muitas vezes a disfunção endotelial da microcirculação pode provocar alterações não específicas, confundindo com presença de coronariopatia obstrutiva. Soma-se a isto o fato de ser um exame radioativo e ter custo mais elevado.

A **angiogramia computadorizada (angio-TC)** é bem definida como método de avaliação de lesão coronária. O exame permite avaliar, além da anatomia coronária, a presença de placas e quantificação do escore de cálcio, que tem forte correlação com prognóstico cardiovascular. Pacientes com AR e LES têm maior prevalência de calcificação valvular e coronária, com maior prevalência e complexidade de placas coronárias do que de controles.⁵⁴ Permite ainda, identificar cicatrizes e fibroses, além de derrame e espessamento pericárdico. Contudo, além da alta radioatividade empregada, o método tem menor capacidade de definição tecidual, perdendo para a ressonância nuclear magnética (RNM) a diferenciação, por exemplo, entre fibrose ou infiltração amiloide, comum nos pacientes DAI.

A **RNM** é particularmente especial nas DAI. Além das vantagens de não ser radioativa e ter menor dependência da avaliação do operador, o método é capaz de identificar edema miocárdico característico em quadros agudos, fibrose na região epicárdica e subendocárdica, de extensão focal, transmural ou difusa, podendo avaliar a ocorrência de DAC ou doença microvascular. Pode, ainda, diferenciar fibrose de outros tipos de infiltrados musculares e revelar alterações de contratilidades e diagnosticar hipertensão pulmonar, comum em DAI e de relevância prognóstica.⁵⁵



LEMBRAR

As possibilidades de avaliação de comprometimento cardiovascular podem depender dos recursos disponíveis, da experiência do serviço e do que se pretende avaliar.

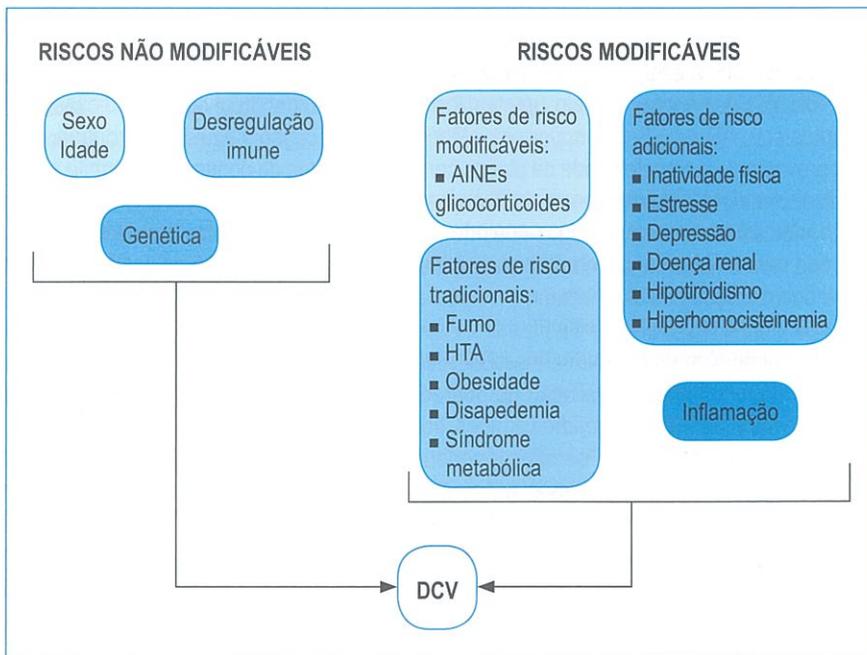
Nesse cenário, um ECO bem realizado pode ser suficiente. O Doppler de carótidas pode contribuir para uma repontuação de risco na maioria dos casos e, com baixo custo, levar à mudança na condução de metas de proteção cardiovascular. Por vezes, a identificação de perfusão pela cintilografia ou de DAC crônica estável pela TC pode ser preferível.



A diferenciação de miocardites agudas, infiltrados ou hipertensão pulmonar pela RNM deve ser levada em conta caso haja essa possibilidade. Como ocorre em relação a outras cardiopatias, o melhor exame complementar para estratificar o RCV depende não só do tipo de DAI com sua forma de comprometimento cardiovascular, mas também do perfil de RCV de cada paciente e da presença ou não de sintomas, podendo-se utilizar apenas um ou vários deles.

ABORDAGEM

O cenário de **comprometimento cardiovascular** das doenças DAI é multifacetado e agrega inflamação crônica, evolução específica de cada DAI, componentes de estilo de vida, componentes genéticos e efeito das medicações, que se somam aos fatores de risco tradicionais. Novos fatores de risco têm sido relatados nesses pacientes, como depressão, estresse emocional e sedentarismo (Figura 4). A interação entre esses fatores pode levar a graus e tipos variados de DCV.⁵⁶



DCV: doença cardiovascular; AINE: anti-inflamatório não esteroide; HTA: hipertensão arterial.

Figura 4 — As complexas inter-relações entre vários fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose prematura na AR.

Fonte: Adaptada de Zegkos e colaboradores (2016).⁵⁶



ATIVIDADES

18. Quais são os fatores de risco clássicos para a ocorrência de DCV?

.....
.....
.....
.....

Resposta no final do artigo

19. Sobre a PCR na avaliação de RCV, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () Sua presença elevada se relaciona com pior prognóstico.
- () É liberada pelos linfócitos T.
- () Fornece respostas sobre a ocorrência de eventos futuros.
- () Pode ser usada como reestratificador de risco.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — V — F — F
- B) V — F — V — F
- C) V — F — F — V
- D) F — V — V — F

Resposta no final do artigo

20. A dislipidemia é um dos principais fatores de RCV. Nas DAI, o perfil lipídico e suas correlações com risco têm particularidades. Assinale a alternativa correta.

- A) A inflamação crônica interfere apenas com a concentração de lipídeos, sem interferência na função de nenhuma das lipoproteínas.
- B) O HDL é particularmente importante na avaliação de risco em pacientes com DAI, com valores comumente baixos e relacionados à atividade inflamatória, normalizando-se com o tratamento da DAI.
- C) Assim como na população geral, nas DAI, o LDL é o principal alvo terapêutico, com bom nível de evidência para proteção em níveis baixos, com menor contribuição da avaliação de risco por HDL, triglicérides e relação HDL/triglicérides.
- D) A metas lipídicas em pacientes com DAI estão bem definidas pelas diretrizes internacionais, desde que avaliadas pelos estratificadores de RCV específicos.

Resposta no final do artigo

21. Observe as afirmativas sobre a avaliação de RCV na DAI.

- I — Existem argumentos que validam a necessidade de investigar a presença de cardiopatia.
- II — Escores de risco para a população geral tem baixa ocorrência em pacientes com DAI.
- III — As ferramentas de cálculo de RCV são suficientes para o estabelecimento da avaliação de risco.

Quais estão corretas?

- A) Apenas a II.
- B) Apenas a III.
- C) Apenas a I e a II.
- D) Apenas a II e a III.

Resposta no final do artigo

22. Quanto à investigação rotineira de DCV nas DAI, assinale a alternativa correta.

- A) Além da avaliação da função ventricular, alterações segmentares, valvulopatias e pericardiopatias, o ECO é um método não invasivo, de baixo custo e sem limitações técnicas na investigação de DCV nas DAI, devendo ser realizado como primeira escolha nesse cenário.
- B) A cintilografia cardíaca, apesar de exame radioativo e de custo elevado, mostra com grande segurança a presença de aterosclerose obstrutiva quando da presença de alterações de perfusão.
- C) A US Doppler de carótidas tem vantagens como método de rastreamento devido ao seu baixo custo e risco e não invasividade, aliados à boa capacidade de identificar aterosclerose precoce subclínica e reestratificação de RCV, mesmo quando aplicados escores de risco específicos para DAI.
- D) A RNM, apesar de seu maior custo, tem ampla aplicabilidade na investigação de comprometimento cardiovascular nas DAI, devendo por isso, ser método complementar de escolha na estratificação de RCV nesses pacientes.

Resposta no final do artigo

23. O comprometimento cardiovascular nas DAI pode ser amplo, e a investigação de cardiopatia nesses pacientes torna-se um desafio. Com relação à avaliação de RCV nas DAI, assinale a alternativa correta.
- A) Já está bem estabelecido o melhor escore de avaliação de RCV nas DAI.
 - B) As DAI impactam de maneira semelhante no RCV, com aumento de até 1,5 vezes do RCV, quando presente.
 - C) A principal manifestação de DCV nas DAI são as vasculites.
 - D) A aterosclerose acelerada parece ser a mais importante consequência de DCV nas DAI.

Resposta no final do artigo

■ CASO CLÍNICO



Paciente do sexo feminino, branca, 38 anos, com diagnóstico de HTA há cinco anos, é encaminhada ao ambulatório de cardiologia para avaliação e ajuste terapêutico. Desde o diagnóstico, mantém média pressórica de 150 x 90mmHg, apesar do uso regular de hidroclorotiazida 50mg/dia. É sedentária e não fuma. Sem histórico familiar para DCV.

A paciente vai diariamente ao trabalho de ônibus, com tempo de deslocamento de 90 minutos e, por isso, não toma café da manhã. Almoça em um shopping center próximo ao trabalho, e no jantar consome comidas congeladas. Bebe socialmente aos finais de semana.

Durante a consulta, disse ter pouco tempo para se cuidar e se queixa que nos últimos dois anos passou a sentir dores pelo corpo, cansaço no final do dia e dores nas articulações no período da manhã. É casada, tem dois filhos, ritmo menstrual normal e toma anticoncepcional.

Ao exame físico, apresenta IMC de 30, circunferência abdominal 80, *fácies* atípica, corada, cabeça e pescoço sem alterações. Pele e anexos sem alterações. PA 158 x 92mmHg, frequência cardíaca (FC) de 98, pulsos simétricos sem alterações, ausculta cardíaca normal, sem sopros cervicais. Abdome sem alterações. Extremidades: discreto edema de articulação de dedos de ambas as mãos com dor à palpação, sem rubor.

Trouxe exames previamente solicitados: ECG (Figura 5); hemograma normal; glicemia: 98g/dL; creatinina: 0,98; k: 3,5; ácido úrico: 4,0 restante da bioquímica normal; CT: 182; HDL: 38; LDL: 97; triglicerídeos: 235; TSH: 1.02; T4: 1,1.



Figura 5 — ECG.

Fonte: Arquivo de imagens do autor.

Após avaliação inicial, a medicação antipertensiva foi alterada para hidrolcorotiazida 25mg/dia e atenolol 50mg/dia. Foi solicitado um parecer do reumatologista e retorno em 30 dias com ECO e raio X de tórax.

No retorno, referiu melhora das dores articulares. O reumatologista que fez diagnóstico de AR iniciou MTX 15mg/semana e prednisona 20mg/dia. A PA estava em 145 x 88mmHg.

O raio X de tórax estava normal, e o ECO mostrava como única alteração uma discreta diminuição de relaxamento diastólico. Apresentou exames de sangue solicitados pelo reumatologista: microalbuminúria < 6mg/g, FR negativo, PCRus = 6mg/L.



ATIVIDADES

24. Com base no caso clínico apresentado, indique a conduta mais adequada.
- A) Trata-se de uma paciente jovem, hipertensa estágio 1, em prevenção primária e ainda fora da meta terapêutica de 130 x 80mmHg, portanto, deve-se aumentar a dose do atenolol.
 - B) Manter medicação atual, estimular mudança de hábito alimentar e prática de atividade física deve ser suficiente para ajuste da PA e dos níveis de triglicerídeos.
 - C) Solicitar ao reumatologista o uso de doses menores de corticoide, devido ao efeito colateral pressórico e aumento de triglicerídeos.
 - D) Trocar medicação para IECA, aconselhar paciente a descer do ônibus alguns pontos antes de chegar ao trabalho, levar frutas como lanche e evitar alimentos ricos em calorias.

Resposta no final do artigo

25. Assinale a alternativa correta quanto a avaliação de RCV no caso clínico.
- A) O escore de Reynolds deve ser o mais indicado para esse caso.
 - B) Por se tratar de AR, segundo as últimas recomendações internacionais de avaliação de RCV, após o do cálculo de risco pelo escore global, deve-se multiplicar o valor por 1,5 para se atingir a pontuação real de risco.
 - C) Apesar de existirem escores específicos para cálculo de RCV na AR, não há, no momento, definição de qual deles melhor aponta risco real nesses pacientes.
 - D) O escore de risco recomendado pela EULAR, com fator de multiplicação, é o método ideal em casos de espondiloartrite, já que apresenta muitos falsos negativos em AR. Já o método da AHA parece ser o melhor, devendo ser recomendado para a paciente.

Resposta no final do artigo

26. Em relação à investigação de comprometimento cardiovascular do caso clínico, assinale a alternativa correta.
- A) Não há necessidade de realizar nenhum outro exame, visto que a paciente é de risco baixo e assintomática.
 - B) Pela sua simplicidade, pelo baixo custo e por não ser invasivo, o US Doppler de carótidas tem boa capacidade de reestratificar o risco com forte correlação a eventos cardiovasculares futuros nesses casos.
 - C) O teste ergométrico (TE) tem recomendação forte, devido à alta prevalência de aterosclerose acelerada nesses casos.
 - D) A TC com escore de cálcio é o método ideal para a paciente e deve ser o exame de escolha na investigação adicional de risco nas DAI.

Resposta no final do artigo

27. Caso um US Doppler de carótidas fosse realizado na paciente do caso clínico e mostrasse presença de placa de 10% em bulbo esquerdo, qual seria a conduta mais adequada?
- A) Estatina de alta potência com alvo de LDL < 70, IECA com PA alvo de 130 x 80mmHg, mudanças de estilo de vida para controle de peso e triglicérides. Manter o tratamento atual do reumatologista.
 - B) Anlodipina 5mg/d, atenolol 25mg/dia ciprofibrato 100 mg/dia, AAS 81mg/dia mudanças de estilo de vida.
 - C) IECA para PA alvo de 130 x 80mmHg, estatina e fibrato para dislipidemia, solicitar troca de corticoides para AINES que não apresentam interferências metabólicas.
 - D) Fenofibrato 200mg/dia, associar mudança de estilo de vida ao tratamento atual da HTA, indagar ao reumatologista sobre a possibilidade do uso de imonobiológicos, como tocilizumabe, devido à sua capacidade de modificar a evolução da doença e ajudar na queda do LDL.

Resposta no final do artigo

■ CONCLUSÃO

A melhor abordagem dos indivíduos com DAI deveria passar por profissionais atentos e treinados para essas condições, assim como se faz atualmente em relação ao DM, em que as características da doença metabólica podem alterar metas e condutas de proteção cardiovascular.

Uma avaliação ampla da patologia autoimune com quantificação da intensidade e persistência de inflamação é uma das principais medidas, desde que aliada a um bom controle dos fatores de risco e uso de medicações comprovadamente modificadoras de prognóstico, como DMARD, estatinas e IECA.

■ RESPOSTAS ÀS ATIVIDADES E COMENTÁRIOS

Atividade 1

Resposta: **D**

Comentário: A aterosclerose é atualmente reconhecida como um processo de inflamação de baixo grau, associado com discreta elevação da PCR, detectada por testes de alta sensibilidade.

Atividade 2

Resposta: **A**

Comentário: A DAC aterosclerótica é o principal substrato patológico responsável pela maior morbidade e mortalidade cardiovascular entre os pacientes com DAI, relacionada com angina, IAM, maiores taxas de angioplastias e revascularizações do miocárdio.

Atividade 3

Resposta: **B**

Comentário: Portadores de APs apresentam aterosclerose mais grave, com significativa associação com escores de atividade de doença, maior velocidade de hemossedimentação e mais alta leucometria periférica. Nenhuma associação foi encontrada com tempo de doença psoriásica.

Atividade 4

Resposta: **C**

Comentário: A pericardite é a forma mais comum de acometimento cardiovascular em pacientes com AR e LES e é secundária ao quadro inflamatório sistêmico. Os quadros sintomáticos, no entanto, são bem menos frequentes; em AR, estudos mostram cerca de 10% dessa população, enquanto nos pacientes com LES a taxa é de 20 a 50%.

Atividade 5

Resposta: A ativação da célula endotelial é processo inicial tão importante na aterosclerose quanto na sinovite reumatoide. Sua participação está ligada tanto à expressão de moléculas de superfície (moléculas de adesão, fatores pró e anticoagulantes) quanto de sua propriedade de interação com células (leucócitos, fibroblastos, células musculares lisas) ou anticorpos (antifosfolípidos e anti-LDL oxidado), como também da função de secreção de substâncias solúveis inflamatórias (citocinas, quimiocinas, proteases, metabólitos lipídicos) e vasoativas. Esse processo ocorre tanto por estímulo inflamatório sistêmico ou irritativo quanto por anormalidades lipídicas.

Atividade 6

Resposta: **D**

Comentário: Os monócitos aderem à superfície endotelial e transmigram para a íntima dos vasos sanguíneos, transformando-se em macrófagos. Os macrófagos fagocitam partículas lipídicas (células espumosas) e são fonte importante de citocinas e proteases com papel central na aterogênese. Neutrófilos que infiltram a placa são importantes em acelerar e desestabilizar a placa, por meio da liberação de mieloperoxidases, gelatinases e enzimas proteolíticas. Em relação ao sistema imune adaptativo, linfócitos Th autorreativos, especialmente CD4+ e CD28-, têm papel relevante comum nas artrites autoimunes e na aterosclerose.

Atividade 7

Resposta: **C**

Comentário: A chamada disfunção endotelial com transmigração de leucócitos para o interior da parede vascular é um evento precoce e pode ocorrer por inflamação sistêmica e estímulo irritativo por anormalidades lipídicas.

Atividade 8**Resposta: A**

Comentário: IAo, distúrbios da condução elétrica do coração e nefropatia por IgA são manifestações extra-articulares bastante frequentes na EA. Espondilidiscite, parotidite, ossificação do ligamento longitudinal posterior e osteoporose (relacionada à atividade inflamatória da doença) não são manifestações extra-articulares características da EA.

Atividade 9

Resposta: Os lipídeos endógenos bioativos são divididos em: eicosanoides; lipídeos especializados mediadores de resolução (SPM); lisoglicerofosfolípides/esfingolipídeos e endocanabinoides.

Atividade 10**Resposta: A**

Comentário: Os efeitos do RvD1 são: diminuição da produção e efeitos benéficos, metabolismo e correlação imbricados com a instabilidade da placa, diminuição do tecido adiposo e melhora da sensibilidade à insulina, protetora na cartilagem, correlação com funções cognitivas e fagocitose beta-amiloide, supressão Th1/Th17 e indução M2 e supressão de macrófagos M1.

Atividade 11**Resposta: B**

Comentário: Os eicosanoides certamente são os mais relevantes, por serem os precursores do ácido aracônico e de várias moléculas, como prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano, leucotrienos e lipoxina com ações típicas inflamatórias, mas também vasomotoras, e na agregabilidade plaquetária. Em um quadro de inflamação aguda, monócitos macrófagos e granulócitos rapidamente produzem eicosanoides, desencadeando resposta inflamatória clássica de dor, rubor e edema.

Atividade 12

Resposta: O HDL tem duplo papel na homeostase inflamatória, podendo exercer função pró-inflamatória nos quadros agudos e anti-inflamatória em condições basais. Além de remover o excesso de LDL dos tecidos, o HDL normofuncionante diminui os radicais livres e a oxidação do LDL e, conseqüentemente, sua fixação subendotelial, além de inibir a expressão de moléculas de adesão e citocinas envolvidas na migração de monócitos para a parede do vaso.

Atividade 13**Resposta: D**

Comentário: Há diferentes subclasses de LDL, com grande heterogeneidade de tamanho, função biológica e capacidade aterosclerótica, sendo as partículas menores e densas as mais relacionadas à incidência de doença aterosclerótica. Em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, como AR e LES, valores mais baixos de LDL parecem estar relacionados a pior prognóstico.

Atividade 14**Resposta: D**

Comentário: Como já estabelecido, os AINEs não seletivos interferem na ação antiagregante plaquetária do AAS em baixas doses. Inibidores de COX-2 são associados a menor incidência de doença ulcerosa endoscópica, sendo que o uso de bloqueadores de H2 não se mostram eficazes na prevenção de úlceras gástricas e duodenais. Edema e retenção de sódio são efeitos colaterais clássicos do uso de AINEs relacionado ao aumento da reabsorção de água e sódio pelos túbulos coletores distais.

Atividade 15**Resposta: B**

Comentário: O MTX é uma DMARD bem estabelecida no tratamento de DAI com AR, LES e SSj. Nos últimos anos, vem sendo relacionado com redução do risco de DCV, principalmente em pacientes com AR. Seu uso deve ser recomendado, por ora, apenas como DMARD para pacientes com DAI, já que pesquisas demonstram, mas ainda não sustentam, os benefícios desse imunossupressor nas DCV.

Atividade 16**Resposta: B**

Comentário: Estudos prospectivos sugerem melhora do perfil lipídico em pacientes sob terapia anti-TNF, principalmente nos níveis de HDL, CT e triglicerídeos. A terapia com anti-IL6 está associada à redução permanente das provas de inflamação PCR e VHS e com piora do perfil lipídico. A terapia com anti-TNF é contraindicada em pacientes com diagnóstico de IC classe funcional NYHA III e IV.

Atividade 17**Resposta: C**

Comentário: A SAF é uma trombofilia adquirida autoimune, fortemente associada ao LES, mas também à AR.

Atividade 18

Resposta: Os fatores de risco clássicos para a ocorrência de DCV são DM, síndrome metabólica, dislipidemia, HTA, tabagismo e histórico familiar, que estão bem estabelecidos como preditores de eventos cardiovasculares, e medidas para o controle e monitoração dos mesmos são recomendadas para a diminuição e combate das DCV.

Atividade 19**Resposta: C**

Comentário: A presença de PCR elevada se relaciona não só com eventos cardiovasculares, mas também com pior prognóstico para mortalidade, principalmente na fase aguda da cardiopatia isquêmica, servindo, inclusive, como fator de avaliação de risco em procedimentos cardiovasculares. Mesmo em indivíduos em prevenção primária, a PCRus pode ser usada como reestratificador de risco.

Atividade 20**Resposta: C**

Comentário: O valor de LDL normalmente é baixo nos processos inflamatórios e tem menor capacidade de prevenção de risco que a relação HDL/triglicerídeos, já que quanto maior a inflamação, maior a queda do LDL e mais aterogênico ele se torna.

Atividade 21**Resposta: C**

Comentário: Além do emprego de ferramentas de cálculo de RCV, seria adequado acrescentar outros métodos de investigação na avaliação de risco, em especial com emprego de exames complementares de imagem.

Atividade 22Resposta: **C**

Comentário: O Doppler de carótidas é de fácil realização, tem baixo custo e baixo risco e possui grande capacidade de reestratificar RCV em DAI. Os demais exames têm indicações específicas e não devem ser realizados rotineiramente.

Atividade 23Resposta: **D**

Comentário: As DAI apresentam maior mortalidade por várias formas de DCVs, contudo, aterosclerose acelerada e doenças isquêmicas são as mais prevalentes entre os pacientes com DAI.

Atividade 24Resposta: **D**

Comentário: Apesar de a paciente ser jovem e estar com o IMC pouco alterado, o uso de betabloqueador e diurético pode dificultar o controle do perfil lipídico, especialmente quando associados ao corticoide. As mudanças de estilo de vida, apesar positivas, nem sempre são aplicáveis da maneira ideal. Medidas mais simples, com incorporação de exercícios no dia a dia e alteração da alimentação rotineira, podem ser mais eficazes. A redução da medicação para quadro reumatológico prejudica o bom controle da doença, aumentando o RCV futuro. O IECA mostra ser uma das medicações com capacidade de diminuir o RCV nas DAI.

Atividade 25Resposta: **C**

Comentário: O cálculo do risco pela recomendação da diretriz brasileira de prevenção cardiovascular para a paciente é intermediário. O uso do fator multiplicador recomendado pela EULAR não se aplica nessa paciente, já que ela não apresenta os critérios de gravidade recomendados pelo escore (AR por mais de 10 anos, por exemplo).

Atividade 26Resposta: **B**

Comentário: Apesar de a paciente ser assintomática do ponto de vista cardiovascular e de existirem alguns escores de risco sugeridos para indivíduos com DAI, não há consenso sobre qual deles é o melhor. Os escores de RCV normais parecem falhar em avaliar corretamente boa parte desses pacientes, e exames complementares, mesmo em assintomáticos, podem ser indicados; contudo, o custo, o risco e a exposição à radioatividade devem ser considerados.

Atividade 27Resposta: **A**

Comentário: A paciente foi reclassificada como risco alto e, portanto, deve ter LDL < 70. O IECA é a medicação anti-hipertensiva de escolha. Apesar da elevação do triglicérides, não há indicação rotineira de fibratos, desde que não estejam 500mg/dL e que o LDL esteja na meta, além de responderem bem à dieta e aos exercícios. O uso de AINES pode piorar a HTA e deve ser evitado, se possível. O emprego de imunobiológicos tem papel controverso sobre o perfil lipídico, geralmente levando a aumento do LDL, sem que ainda se saiba dessa consequência para o risco global.

REFERÊNCIAS

1. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec;11(12):693–704.
2. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005 Nov;112(21):3337–47.
3. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chrysoshoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes :a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Oct;29(10):1702–8.
4. Szekanecz Z, Kerekes G, Végh E, Kardos Z, Baráth Z, Tamási L, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev*. 2016 Jul;15(7):756–69.
5. Arts EEA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PLCM. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):998–1003.
6. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015 Feb;36(8):482–9.
7. Bisioendial RJ, Stroes ESG, Tak PP. Where the immune response meets the vessel wall. *Neth J Med*. 2009 Sep;67(8):328–33.
8. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Mar;12(3):168–76.
9. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013;64:249–63.
10. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Dec;34(12):2658–68.
11. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):11–22.
12. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
13. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R131.
14. Chiurchiù V, Leuti A, Maccarrone M. Bioactive lipids and chronic inflammation: managing the fire within. *Front Immunol*. 2018;9:1–11.
15. Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology*. 2015 Mar;144(3):352–64.

16. Flores-Aldana M, Peralta-Zaragozab P, Barquera-Cervera S. El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus. *Clin Invest Arterioscl*. 2005 Sep;17(5):232–48.
17. Davis LA, Whitfield E, Cannon GW, Wolff RK, Johnson DS, Reimold AM, et al. Association of rheumatoid arthritis susceptibility gene with lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1014–21.
18. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards CK, Roux-Lombard P, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood*. 2001 Apr;97(8):2381–9.
19. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa J, et al. Prediction of cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: role of lipoproteins in a high-risk population. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1433–40.
20. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):1–9.
21. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2541–9.
22. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2882–91.
23. Rizzo M, Spinaz GA, Cesur M, Ozbalkan Z, Rini GB, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):502–6.
24. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482–7.
25. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, et al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7):552–9.
26. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, Schneeweiss S, Setoguchi S, Mogun H, et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;59(8):1097–104.
27. García-Gómez C, Nolla JM, Valverde J, Narváez J, Corbella E, Pintó X. High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. *Eur J Clin Invest*. 2008 Sep;38(9):686–92.
28. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, Nightingale P, Smith JP, Griffiths H, et al. Are lipid ratios less susceptible to change with systemic inflammation than individual lipid components in patients with rheumatoid arthritis? *Angiology*. 2011 Feb;62(2):167–75.
29. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MW, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov;108(9):1362–70.
30. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: a scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:332–9.

31. Barbhaiya M, Solomon DH. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 May;25(3):317–24.
32. Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res*. 2011 Jan;157(1):10–8.
33. Kerekes G, Soltész P, Dér H, Veres K, Szabó Z, Végvári A, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;59:1821–4.
34. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of 33 monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):222–32.
35. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug;367(6):495–507.
36. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Dez;101(6 Supl 2):1–63.
37. Doria A, Puttini PCS, Shoenfeld Y. Heart, rheumatism and autoimmunity: Milan, Italy. February 5–7, 2004. *Autoimmun Rev*. 2004 Jun;3(4):337–54.
38. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002 Apr;46(4):862–73.
39. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;59(12):1690–7.
40. John H, Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2012 Oct;23(7):575–9.
41. Biasucci LM. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases a background paper. *Circulation*. 2004;110:e560–7.
42. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):916–24.
43. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(12):1119–31.
44. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA*. 2007 Feb;297(6):611–9.
45. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(9):578–89.
46. Fisman EZ, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *C Cardiovasc Diabetol*. 2010 Oct;9:62.

47. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. Eular evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325–31.
48. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:102.
49. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):48–54.
50. Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A, Rueda-Gotor J, Blanco R, González-Juanatey C, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R91.
51. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1990–6.
52. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008 Jun;336(7659):1475–82.
53. Ozen G, Sunbul M, Atagunduz P, Direskeneli H, Tigen K, Inanc N. The 2013 ACC/AHA 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk index is better than SCORE and Q Risk II in rheumatoid arthritis: is it enough? *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):513–22.
54. Raggi P, Achenbach S. Computed tomography for atherosclerosis and coronary artery disease imaging. *Discov Med*. 2010 Feb;9(45):98–104.
55. Mavrogeni SI, Sfikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, Dimitroulas T, Kolovou G, et al. Cardiac tissue characterization and imaging in autoimmune rheumatic diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Nov;10(11):1387–96.
56. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2016;8(3):86–101.

Como citar este documento

Silva Junior DG, Finotti LT, Doreto DTR. Risco cardiovascular em doenças reumáticas autoimunes. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia; Zimmerman LI, Dutra O, Précoma DE, Sousa ACS, Martins ADM, organizadores. PROCARDIOL Programa de Atualização em Cardiologia: Ciclo 12. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. p. 97–142. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 3).