

# Fatores de Risco Cardiovascular: Comparação entre Artrite Reumatóide e População Geral

## *Cardiovascular Risk Factors: Comparison Between Rheumatoid Arthritis and General Population*

Filipa Macedo<sup>1</sup>, Glória Alves<sup>2</sup>, Jorge Cotter<sup>2</sup>, Patrício Costa<sup>1</sup>

### Resumo

**Introdução:** Verificar a existência de uma associação entre o diagnóstico de artrite reumatóide e a presença de fatores de risco cardiovascular, a sua prevalência com a evolução da doença e determinar que fatores de risco têm maior incidência nesta população.

**Material e Métodos:** Realizámos um estudo observacional analítico do tipo caso-controlo, sendo os controlos emparelhados pelo sexo e idade dos doentes. Definimos os fatores de risco cardiovascular segundo critérios validados. Usámos os testes *t-student* para amostras independentes e Mann-Whitney para comparar os casos e os controlos. Usámos os testes *t-student* para amostras dependentes e o teste de Wilcoxon para comparar os doentes em diferentes estadios de doença. Usámos a regressão logística para determinar as principais influências no risco cardiovascular dos doentes.

**Resultados:** De 109 doentes e 218 controlos (70,6% mulheres; média de idades: 53 anos) verificámos que ao diagnóstico, o HDL, LDL, triglicérides e escala Framingham dos doentes foram significativamente diferentes dos não-doentes ( $p < 0,01$ ). Na atualidade, a tensão arterial diastólica e taxa de filtração glomerular dos doentes diferiram dos controlos ( $p < 0,05$ ). Os doentes apresentaram tensão arterial diastólica, colesterol total e LDL superiores ao diagnóstico comparativamente com a atualidade ( $p < 0,05$ ) e um HDL inferior ( $p < 0,001$ ). Por fim, a idade, tensão arterial sistólica, LDL e triglicérides estão associados a um risco cardiovascular alto ( $p < 0,05$ ) enquanto o sexo feminino, velocidade sedimentação, tensão arterial diastólica e colesterol total estão associados a risco cardiovascular mais baixo ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** Doentes com artrite reumatóide têm um perfil lipídico de risco e tensões arteriais elevadas no momento do diagnóstico da doença, o que lhes confere um risco cardiovascular alto.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide; Dislipidemias; Doença Cardiovascular; Fatores de Risco; Hipertensão

### Abstract

**Introduction:** We aimed to analyze the relation between the rheumatoid arthritis disease diagnosis and the presence of cardiovascular risk factors, their prevalence along the disease's progression and to determine which ones are the most prevalent in this population.

**Material and Methods:** We performed an analytical observational case-control study, where controls were matched by the patient's gender and age. The cardiovascular risk factors were defined by validated criteria. Independent samples *t-student* and Mann-Whitney tests were used to compare rheumatoid arthritis patients and controls. Related samples *t-student* and Wilcoxon tests were carried out to compare patients in different disease stages. Furthermore, logistic regression was also performed to determine the main predictors of patients' cardiovascular risk.

**Results:** From 109 patients and 218 healthy subjects (70.6% female; average age: 53 years), HDL, LDL, triglycerides and Framingham scale at patients' diagnosis were significantly different from controls ( $p < 0.01$ ). Currently, diastolic blood pressure and glomerular filtration rate from patients were different from controls ( $p < 0.05$ ). Patients had higher diastolic blood pressure, total cholesterol and LDL at diagnosis than recently ( $p < 0.05$ ) and lower HDL ( $p < 0.001$ ). Finally, age, systolic blood pressure, LDL and triglycerides were associated with a higher cardiovascular risk ( $p < 0.05$ ) while female gender, diastolic blood pressure and total cholesterol were associated with lower cardiovascular risk ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Rheumatoid arthritis patients have a high-risk lipid profile and high blood pressure at diagnosis, which provides an elevated cardiovascular risk.

**Keywords:** Arthritis Rheumatoid; Cardiovascular Diseases; Dyslipidemias; Hypertension; Risk Factors

1. Universidade do Minho, Braga, Portugal

2. Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães, Portugal

## Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica cuja causa é desconhecida.<sup>1</sup> Afeta sobretudo a sinovial e causa deformidades severas das articulações.<sup>2,3</sup> Tem uma prevalência mundial de 0,5-1% e afeta pessoas por todo o globo.<sup>4</sup> O sexo feminino é mais afetado que o masculino num rácio de 3:1, e é mais comum entre a terceira e a sexta décadas de vida, tendo o seu pico na quinta década.<sup>1</sup>

A AR é uma doença multifatorial e autoimune, que pode cursar com a produção de um anticorpo IgG, o fator reumatóide (FR), e o anticorpo contra proteínas citrulinadas (CCP), que é específico desta doença.<sup>2,5</sup> Os doentes podem apresentar também elevação da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de sedimentação (VS).<sup>6</sup>

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte na população com AR.<sup>7</sup> A mortalidade por eventos cardiovasculares é 50-60% maior do que na população em geral e ocorre uma década mais cedo.<sup>8-11</sup> A esperança média de vida nos doentes com AR é 3-10 anos menor que a população geral.<sup>4,12</sup> Existem fatores de risco cardiovascular (FRCV) clássicos, que são comuns a toda a população, como o tabagismo, obesidade, dislipidemia, idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão arterial, síndrome metabólica, sexo masculino, hiperhomocisteinemia, história familiar de doença cardiovascular e estilos de vida inadequados; e os FRCV não-clássicos, que apenas estão presentes nos doentes com AR, como polimorfismos nos genes HLA, a presença de autoanticorpos (FR, CCP), marcadores inflamatórios (PCR, VS), a atividade da doença (DAS-28), a duração da doença (10 anos) e o uso de glicocorticóides.<sup>12, 13</sup> Com este estudo pretendemos verificar a existência de uma associação entre o diagnóstico de AR e a presença de FRCV, avaliar a sua prevalência com a evolução da doença e caracterizar os FRCV com maior incidência nestes doentes.

A relevância do presente estudo prende-se com a falta de informação e trabalhos sobre a AR na população portuguesa.

## Material e Métodos

Recorremos a um estudo retrospectivo do tipo caso-controlo. Os casos são pacientes com o diagnóstico de AR que frequentam a consulta de doenças autoimunes do Hospital de Guimarães e os controlos derivam da unidade de saúde familiar AmareSaúde. Recolhemos toda a informação diretamente do processo clínico de cada paciente em dois momentos distintos: no diagnóstico, definido como o período entre o diagnóstico clínico até 12 meses após o início do tratamento, e a atualidade, definido como a última consulta. Pacientes que estejam sob medicação há mais de 12 meses e não tenham informação no processo clínico sobre o início da terapêutica ou com informação incompleta foram excluídos do estudo. Estipulámos os 12 meses de terapêutica para eliminar o efeito da medicação nos doseamentos e nos FRCV. Consideramos este tempo como o limite, na medida em que no início da terapêutica ocorrem frequentemente mudanças de fármacos, de doses e de *compliance* por parte do doente. A seleção dos controlos foi realizada mediante sexo e idade correspondentes aos doentes com AR. Dois controlos foram selecionados aleatoriamente para cada doente. Para esta tarefa utilizamos a ferramenta informática <http://www.listamgf.pt>. Após introdução do respetivo sexo e idade do doente, eram selecionados os dois primeiros controlos da lista. Se no processo clínico do controlo não constasse toda a informação necessária, este era excluído e era selecionado o controlo seguinte

**Tabela 1:** Suplemento - Caracterização da amostra

	AR (n=109)	Controlos (n=218)
Mulheres*	77 (70,6%)	154 (70,6%)
Idade (anos) ± DP	52,6 ± 13,7	53 ± 13,6
Ano de diagnóstico ± DP	2006 ± 3,9	---
Tempo de evolução (anos) ± DP	6,19 ± 3,9	---
Inativos*	71 (65,7%)	74 (33,9%)
Primeiro tratamento: Corticosteróides*	32 (29,4%)	---
Metotrexato*	29 (26,6%)	---
Sulfasalazina*	2 (1,8%)	---
Hidroxicloroquina*	2 (1,8%)	---
Etanercept*	3 (2,8%)	---
Associações*	39 (35,7%)	---
Sem terapêutica*	2 (1,8%)	---
Tratamento atual: Corticosteróides*	6 (5,5%)	---
Metotrexato*	25 (22,9%)	---
Sulfasalazina*	3 (2,8%)	---
Hidroxicloroquina*	8 (7,3%)	---
Etanercept*	22 (20,2%)	---
Rituximab*	4 (3,7%)	---
Adalimumab*	6 (5,5%)	---
Tocilizumab*	2 (1,8%)	---
Associações*	25 (22,9%)	---
Sem terapêutica*	8 (7,3%)	---
FR ao diagnóstico (UI/mL) ± DP	296,02 ± 866,87	---
FR atual (UI/mL) ± DP	162,22 ± 486,19	---
CCP ao diagnóstico (UI/mL) ± DP	92,95 ± 152,36	---
CCP atual (UI/mL) ± DP	78,96 ± 126,57	---
VS ao diagnóstico (mm) ± DP	40,75 ± 28,13	---
VS atual (mm) ± DP	24,58 ± 21,85	---
PCR ao diagnóstico (mg/dL) ± DP	24,30 ± 41,01	---
PCR atual (mg/dL) ± DP	10,83 ± 18,30	---
Nódulos reumatóides*	23 (21,1%)	---
Subcutâneo*	20 (86,9%)	---
Pulmonar*	2 (8,7%)	---
Subcutâneo + Pulmonar*	1 (4,3%)	---
Alterações articulares*	65 (59,6%)	---
Grau 1*	8 (12,3%)	---
Grau 2*	3 (4,6%)	---
Grau 3*	19 (29,2%)	---
Grau 4*	35 (53,8%)	---
Atividade da doença ao diagnóstico ± DP	4,00 ± 1,40	---
Remissão*	12 (16,9%)	---
Baixa atividade*	13 (18,3%)	---
Atividade moderada*	34 (47,9%)	---
Alta atividade*	12 (16,9%)	---
Atividade da doença atual ± DP	1,88 ± 0,94	---
Remissão*	47 (45,6%)	---
Baixa atividade*	24 (23,3%)	---
Atividade moderada*	27 (26,2%)	---
Alta atividade*	4 (3,9%)	---

\*Frequência (percentagem); DP = Desvio Padrão

com a mesma idade e sexo. Obtivemos um total de 109 doentes e 218 controlos. Todos os procedimentos éticos foram cumpridos. Os dados foram tratados com recurso ao *statistical package for the social science*<sup>®</sup> (SPSS) e foram realizados os seguintes testes estatísticos: (1) para variáveis categoriais usámos o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para a quantificação da magnitude do efeito foi usado o Phi. (2) Para a comparação entre doentes e controlos usámos o teste t independente ou teste Mann-Whitney, conforme a amostra siga ou não a distribuição normal. Quando o teste de Levene foi maior que 0,05, assumimos a homogeneidade da variância entre a população e a amostra. Para a quantificação da magnitude do efeito foi usado o D de Cohen, para testes paramétricos, e o coeficiente de Pearson, para testes não-paramétricos. (3) Para a comparação dos doentes entre o momento de diagnóstico e a atualidade usámos o teste t para amostras emparelhadas ou teste de Wilcoxon, conforme a amostra siga ou não a distribuição normal. Foram assumidos os mesmos pressupostos de (2). (4) Para caracterizar os FRCV que afetam os doentes, usámos a regressão logística. Através do valor de Nagelkerke verificámos a melhoria do grau de adequação do modelo com a inclusão das variáveis preditoras. Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

**Tabela 2:** Comparação entre o momento do diagnóstico e o momento atual

Variáveis do grupo com AR	M ± DP	t	df	p	d
TAd diagnóstico	81,20 ± 15,80	3,496	106	0,001	0,2
TAd actual	75,47 ± 9,78				
CT diagnóstico	203,83 ± 42,79	2,06	100	0,042	0,3
CT actual	195,00 ± 35,26				
HDL diagnóstico	47,00 ± 25,6	-4,02	100	0,000	0,4
HDL actual	56,99 ± 20,98				
LDL diagnóstico	125,50 ± 32,6	3,45	100	0,001	0,2
LDL actual	112,95 ± 32,31				
IMC diagnóstico	28,11 ± 4,59	-0,24	101	0,808	0,85
IMC actual	28,13 ± 4,50				
TFG diagnóstico	86,29 ± 19,45	1,22	106	0,226	0,6
TFG actual	84,02 ± 24,01				
Variáveis do grupo com AR	Mdn	T	z	p	r
TAs diagnóstico	136,0	50,31	-1,68	0,09	-0,16
TAs actual	133,0				
TG diagnóstico	121,0	47,55	-1,31	0,19	-0,13
TG actual	105,0				
Glicemia diagnóstico	96,0	52,17	-1,81	0,07	-0,18
Glicemia actual	100,5				
HbA1C diagnóstico	5,70	10,95	-0,85	0,40	-0,16
HbA1C actual	5,70				

TAs= tensão arterial sistólica; TAd= tensão arterial diastólica; CT= colesterol total; TG= triglicéridios; IMC= índice de massa corporal; TFG= taxa de filtração glomerular.

M= média; DP= desvio-padrão; t= valor teste t-student; df= graus de liberdade; p= significância; d= D de Cohen.

Mdn= mediana; T= valor do teste de Wilcoxon; z= z-score; r= coeficiente de correlação de Pearson.

Definimos as variáveis segundo os seguintes critérios: (1) Ocupação foi definida como: inativo se o doente ou controlo estivesse desempregado, reformado ou sem atividade profissional. (2) Hipertensão arterial (HTA) foi definida segundo a Direção Geral da Saúde<sup>14</sup> como: normal [tensão arterial sistólica (TAs) < 130 mmHg e tensão arterial diastólica (TAd) < 85 mmHg], normal-alta (TAs 130-139 mmHg ou TAd 85-89 mmHg), HTA grau I (TAs 140-159 mmHg ou TAd 90-99 mmHg), HTA grau II (TAs 160-179 mmHg ou TAd 100-109 mmHg), HTA grau III (TAs > 180 mmHg ou TAd > 110 mmHg). Para o diagnóstico, eram necessárias pelo menos 2 medições da tensão arterial. Doentes e controlos foram também considerados hipertensos se já estivessem medicados com anti-hipertensores. (3) Dislipidemia foi definida segundo as *guidelines* da *Adult Treatment Panel III*<sup>15</sup> como: colesterol total ≥ 200 mg/dL, lipoproteína de baixa densidade (LDL) ≥ 100 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40 mg/dL, triglicéridios ≥ 150 mg/dL. (4) Diabetes mellitus foi definida segundo as *guidelines* da Sociedade Americana de Diabetes<sup>16</sup> como: hemoglobina glicosilada ≥ 6,5%; glucose em jejum ≥ 126 mg/dL; teste de tolerância à glucose às 2h ≥ 200 mg/dL; sintomas clássicos de hiperglicemia com uma glucose ocasional ≥ 200 mg/dL. (5) Índice de massa corporal (IMC) foi calculado com a fórmula “peso (kg) / altura (m)<sup>2</sup>” e foi definido como<sup>17</sup>: baixo peso se < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, peso normal se 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, excesso de peso se 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesidade se ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. (6) Tabagismo foi classificado em unidades-maço-ano (UMA) com a fórmula “número de cigarros consumidos por dia a dividir por 20, sendo o resultado multiplicado pelos anos de consumo”. Doentes e controlos foram categorizados em fumadores, não-fumadores e ex-fumadores. Derivados do tabaco como cigarrilha ou cachimbo não foram considerados. (7) Avaliação de risco coronário (SCORE) foi definida segundo as *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Cardiologia e da Direção Geral de Saúde<sup>18</sup> como: baixo risco cardiovascular se < 1%, moderado risco cardiovascular se ≥ 1% mas < 5%, alto risco cardiovascular se ≥ 5% mas < 10% e muito alto risco cardiovascular se ≥ 10%. Escala de risco Framingham foi definida segundo o *Adult Treatment Panel III*<sup>15</sup> como: baixo risco se < 10%, risco moderado se 10-20% e alto risco se > 20%. (8) Taxa de filtração glomerular foi calculada com a fórmula MDRD.

## Resultados

De acordo com os nossos resultados, 70,6% da amostra são mulheres e 29,4% são homens. A média de idade ao diagnóstico situa-se na quinta década (M = 52,6; DP = 13,7). Os doentes apresentam uma média de duração da doença de 6 anos (M = 6,19; DP = 3,9) e 66% dos doentes são inativos. Para ver a caracterização da amostra em maior detalhe, consultar o Suplemento (Tabela 1).

Ao diagnóstico, 53,2% dos doentes tinha HTA (TAs: M = 138,61, DP = 19,74; TAd: M = 81,20, DP = 15,80) mas na última avaliação clínica apenas 41% dos doentes tinha HTA descontrolada (TAs: M = 134,80, DP = 15,88; TAd: M = 75,47, DP = 9,78). Nos controlos, verificámos apenas 37,2% de hipertensos. Verificámos também que, ao diagnóstico, apenas 42,2% dos doentes estavam medicados com terapêutica anti-hipertensora, mais comumente com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), mas a prescrição aumentou até ao momento atual para os 50,5%, muito à custa de associações de anti-hipertensores.

No que toca à dislipidemia, 80,4% dos doentes tinha critérios ao diagnóstico, mas apenas 46,8% destes estava medicado com

**Tabela 3:** Comparação entre doentes com AR e controlos

Variáveis	M ± DP	t	df	p	d
TAd diagnóstico AR	81,20 ± 15,80	-0,73	325	0,47	0,09
TAd controlo	82,41 ± 9,73				
TAd actual AR	75,47 ± 9,78	-0,60	323	0,00	0,7
TAd controlo	82,41 ± 9,73				
CT diagnóstico AR	203,83 ± 42,79	1,73	323	0,09	0,2
CT controlo	195,64 ± 34,32				
CT actual AR	195,81 ± 35,26	0,04	319	0,97	0,004
CT controlo	195,64 ± 34,32				
HDL diagnóstico AR	49,24 ± 15,60	-5,33	323	0,00	0,62
HDL controlo	58,61 ± 14,52				
HDL actual AR	56,99 ± 20,98	-0,71	319	0,48	0,09
HDL controlo	58,61 ± 14,52				
TFG diagnóstico AR	86,29 ± 19,45	-1,76	325	0,07	0,21
TFG controlo	90,37 ± 19,89				
TFG actual AR	84,02 ± 24,01	-2,52	323	0,01	0,3
TFG controlo	90,37 ± 19,89				

anti-dislipidémiantes, mais comumente com sinvastatina (Colesterol total = 203,83 ± 42,79; HDL = 47,00 ± 25,6; LDL = 125,5 ± 32,6; triglicéridos = 141,27 ± 80,5). Na atualidade, os doentes com critérios de dislipidemia diminuíram para 59,2%, provavelmente devido ao aumento de prescrição de medicação para os 57%, mais comumente a rosuvastatina (colesterol total = 195 ± 35,26; HDL = 56,99 ± 20,98; LDL = 112,95 ± 32,31; triglicéridos = 133,35 ± 87,53). Apenas 45,4% dos controlos tinham dislipidemia, e 41,3% estavam medicados, mais comumente com sinvastatina.

Ao diagnóstico, 44,9% dos doentes tinham excesso de peso, valor semelhante à atualidade, 44,1%. Estes valores são também similares aos encontrados nos controlos, com 42,2% de excesso de peso.

O número de fumadores é praticamente igual entre doentes e controlos (9,2% e 10,1%, respetivamente), mas os doentes fumam mais do dobro (UMA: 36,67 ± 22,5), comparativamente com os controlos (UMA: 16,87 ± 13,38).

Quanto às escalas de risco cardiovascular, a maioria dos doentes tem um risco baixo na escala SCORE (49,3%; 2,08 ± 3,15) e na escala Framingham (63,4%; 10,55 ± 9,11).

A taxa de filtração glomerular situada entre os 60-89 mL/min tem mais doentes do que qualquer outro estadio, tanto no diagnóstico como na atualidade (56% e 51,4%, respetivamente).

No que concerne às variáveis categoriais, existe uma relação estatisticamente significativa entre o sexo dos doentes e o risco cardiovascular, tendo os homens um maior risco,  $\chi^2(1) = 6,02$ ;  $p = 0,007$ ;  $j = 0,44$

Quanto à evolução dos fatores de risco cardiovascular nos doentes, concluímos que, ao diagnóstico, os doentes têm maior TAd ( $p = 0,001$ ), colesterol total mais elevado ( $p = 0,042$ ), LDL mais elevado ( $p = 0,001$ ) e HDL mais baixo ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2).

Para determinar a associação entre o diagnóstico da AR e a presença de FRCV, concluímos que, ao diagnóstico, o LDL dos doentes é maior que o dos controlos ( $p < 0,001$ ), os triglicéridos são mais elevados, ( $p = 0,01$ ), o HDL é mais baixo ( $p < 0,001$ ), e o

Variáveis	Mdn	U	z	p	r
TAs diagnóstico AR	136,0	10 798,5	-1,34	0,18	-0,07
TAs controlo	132,0				
TAs actual AR	133,0	11 560,5	-0,13	0,90	-0,07
TAs controlo	132,0				
LDL diagnóstico AR	122,0	8 734,5	-3,68	0,00	-0,2
LDL controlo	106,0				
LDL actual AR	114,0	10 905,5	-0,41	0,68	-0,02
LDL controlo	106,0				
TG diagnóstico AR	121,0	9 551,5	-2,65	0,01	-0,2
TG controlo	103,5				
TG actual AR	105,0	10 410,0	-1,05	0,29	-0,06
TG controlo	103,5				
Glicemia diagnóstico AR	96,0	11 084,0	-0,99	0,32	-0,05
Glicemia controlo	94,0				
Glicemia actual AR	100,5	9 878,5	-2,12	0,03	-0,12
Glicemia controlo	94,0				
HbA1C diagnóstico AR	5,7	282,0	-3,63	0,00	-0,44
HbA1C controlo	6,3				
HbA1C actual AR	5,7	463,0	-3,75	0,00	-0,40
HbA1C controlo	6,3				
IMC diagnóstico AR	27,3	11 053,5	-0,77	0,44	-0,04
IMC controlo	27,1				
IMC actual AR	27,9	10 455,0	-0,86	0,39	-0,05
IMC controlo	27,2				
SCORE AR	1,10	4 396,0	-1,06	0,29	-0,07
SCORE controlo	0,85				
Framingham AR	8,0	8 130,0	-2,53	0,01	-0,2
Framingham controlo	6,0				

TAs= tensão arterial sistólica; TAd= tensão arterial diastólica; CT= colesterol total; TG= triglicéridos; IMC= índice de massa corporal; TFG= taxa de filtração glomerular.

M= média; DP= desvio-padrão; t= valor teste t-student; df= graus de liberdade; p= significância; d= D de Cohen.

Mdn= mediana; U= valor do teste de Mann-Whitney; z= z-score; r= coeficiente de correlação de Pearson.

risco segundo a escala Framingham é maior que a dos controlos ( $p = 0,01$ ). Quando fazemos a comparação com os valores atuais, isto é, com a intervenção da terapêutica farmacológica, verificamos que a TAd é menor nos doentes quando comparado com os controlos ( $p < 0,001$ ), e a taxa de filtração glomerular é menor nos doentes ( $p = 0,01$ ) (Tabela 3).

Tentámos também determinar se as características específicas da doença e do doente conferem um maior risco cardiovascular. Verificámos que a VS se associa a um menor risco cardiovascular, (OR: 0,94; CI: 0,90-0,99;  $p = 0,03$ ), isto é, se a VS aumenta 10 mm, a probabilidade de ter um maior risco cardiovascular diminui 1,8 na escala SCORE. A idade ao diagnóstico prediz positivamente um maior risco cardiovascular, (OR = 1,60; CI: 1,23-2,07;  $p < 0,001$ ),

**Tabela 4:** Influência das características do doente nas escalas de risco cardiovascular dos doentes com AR

Variáveis Preditoras ao Diagnóstico	Escala SCORE		Escala SCORE		Escala Framingham	
	OR	Intervalo de Confiança	Intervalo de Confiança	OR	Intervalo de confiança	Intervalo de Confiança
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Idade	1,60*	1,23	2,07	0,05*	0,01	0,22
Sexo (1)	0,004**	0,00	0,15	1,17*	1,09	1,27
Ocupação (2)	0,16	0,01	1,81	0,83	0,17	4,00
IMC	0,84	0,66	1,09	1,05	0,91	1,21

Análise SCORE [R2= 0,61 (Cox & Snell); 0,81 (Nagelkerke). Proporção de classificações corretas= 89,7%; Especificidade= 84,8%; Sensibilidade= 94,3%] Análise Framingham [R2= 0,42 (Cox & Snell); 0,57 (Nagelkerke). Proporção de classificações corretas= 80,6%; Especificidade= 86,9%; Sensibilidade= 70,3%] IMC= índice de massa corporal; OR= odds ratio. 1) Sexo= feminino; 2) Ocupação= ativo. \*p < 0,05

**Tabela 5:** Influência dos FRCV nas escalas de risco cardiovascular dos doentes com AR

Variáveis Preditoras ao Diagnóstico	Escala SCORE		Escala SCORE		Escala Framingham	
	OR	Intervalo de Confiança	Intervalo de Confiança	OR	Intervalo de Confiança	Intervalo de Confiança
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
TAs	1,06**	1,02	1,11	1,11*	1,06	1,17
TAd	0,92**	0,87	0,97	0,90*	0,84	0,95
CT	0,92***	0,86	0,99	0,95	0,90	1,01
HDL	1,06	0,98	1,14	1,00	0,93	1,08
LDL	1,09***	1,02	1,18	1,05	0,98	1,11
TG	1,02**	1,01	1,04	1,01	0,99	1,03
IMC	0,93	0,81	1,08	1,03	0,91	1,18
TFG	0,97	0,94	1,01	0,99	0,97	1,02

Análise SCORE [R2= 0,29 (Cox & Snell); 0,39 (Nagelkerke). Proporção de classificações corretas= 78,3%; Especificidade= 79,4%; Sensibilidade= 77,1%]. Análise Framingham [R2= 0,35 (Cox & Snell); 0,48 (Nagelkerke). Proporção de classificações corretas= 76,5%; Especificidade= 82,3%; Sensibilidade= 66,7%]. CT= Colesterol total; HDL= Lipoproteínas de alto peso molecular; IMC= Índice de massa corporal; LDL= Lipoproteínas de baixo peso molecular; OR= odds ratio; TAd= Tensão arterial diastólica; Tas= Tensão arterial sistólica; TFG= Taxa de filtração glomerular; TG= Triglicédeos. \*p < 0,05

isto é, por cada incremento de 1 ano na idade do doente, o risco cardiovascular aumenta 1,6 vezes. O sexo feminino prediz um menor risco cardiovascular (OR: 0,004; CI: 0,00-0,15; p = 0,002) (Tabela 4). Por fim, tentámos perceber quais dos fatores de risco que efetivamente aumentam o risco cardiovascular. Verificamos que a TAs, LDL e os triglicédeos têm uma influência positiva na escala SCORE. Assim, na nossa amostra, como era esperado, os doentes com TAs, LDL e triglicédeos mais elevados obtiveram uma pontuação SCORE mais elevada. O mesmo não aconteceu para a TAd e colesterol total, em que valores mais elevados de TAd e colesterol total conferiram uma pontuação SCORE mais baixa. Relativamente à escala Framingham, apenas a HTA tem influência: como esperado, a TAs aumenta o risco cardiovascular; contrariamente, a TAd diminui o risco cardiovascular (Tabela 5).

## Discussão

Doentes e controlos foram comparados em dois momentos diferentes, mas temos um particular interesse no momento em que é feito o diagnóstico de AR, uma vez que as medições atuais já têm o viés conferido pelo tratamento farmacológico. Alguns estudos anteriores não mostram qualquer diferença significativa entre doentes com AR e indivíduos saudáveis no que se refere a FRCV,<sup>19-21</sup> mas o nosso estudo mostra o oposto.

Verificámos que, ao diagnóstico, 53% dos doentes com AR da nossa amostra tinham HTA. Segundo a literatura, a prevalência de HTA nesta população ronda os 52-73%.<sup>22</sup> Não verificámos diferenças estatisticamente significativas nas TAs entre doentes com AR e saudáveis. A TAd é similar no momento do diagnóstico mas, na atualidade, verificamos que a TAd é menor na AR. A HTA é comum nos pacientes

com AR mas os estudos já existentes não clarificam ainda se é mais comum comparativamente aos pacientes sem AR.<sup>21</sup> Um passo foi dado pelo estudo desenvolvido por Santos MJ *et al* que revela que a HTA é mais prevalente nos doentes com AR e lupus, comparativamente aos controlos.<sup>23</sup> Concluímos também que a tensão arterial é o principal preditor da escala Framingham nestes doentes, em detrimento dos restantes fatores de risco.

Verificamos que, ao diagnóstico, 80% dos doentes com AR da nossa amostra têm dislipidemia, valor significativamente superior ao encontrado na literatura, que sugere 50,2% de dislipidemia na AR.<sup>24</sup> Estes doentes têm um perfil lipídico de risco, com triglicéridos e LDL altos e HDL baixo, comparativamente à população em geral. Esta relação desaparece quando são consideradas as medições atuais, o que leva a pensar que a medicação corrigiu esta situação. O uso de estatinas é apropriado nestes doentes, não só pelas suas características hipolipemiantes, mas também porque estas têm propriedades anti-inflamatórias.<sup>25,26</sup> Quando usadas como prevenção primária na AR, as estatinas estão associadas à redução dos eventos cardiovasculares; no entanto, nenhuma redução nos eventos cardiovasculares ou na mortalidade se verifica na prevenção secundária.<sup>27</sup>

Ao diagnóstico, os doentes com AR da nossa amostra tinham colesterol total e LDL elevados que foram diminuindo até ao presente, assim como HDL baixo que foi aumentando com o tempo. Este facto está em consonância com a literatura que refere ser menos provável o desenvolvimento ou agravamento da dislipidemia.<sup>20</sup>

A dislipidemia na AR não exhibe consenso, o que é provado pelo conceito de paradoxo lipídico.<sup>20,25,28-32</sup> Os altos níveis de inflamação sistémica nos doentes com AR foram associados à supressão dos níveis de colesterol total, LDL e HDL. Foram reportadas associações paradoxais de *outcomes* cardiovasculares adversos com níveis de colesterol baixos: níveis de colesterol total e LDL baixos aumentavam o risco de doença cardiovascular.<sup>27</sup>

Na diabetes mellitus, provavelmente obtivemos um viés, uma vez que 13,8% dos doentes teriam critérios para diabetes mas descobrimos que 17,4% dos doentes já estariam a realizar tratamento dirigido. Assim sendo, não tirámos qualquer conclusão em relação à diabetes mellitus e os resultados da glicose e hemoglobina glicosilada não foram mostrados.

A taxa de filtração glomerular na atualidade dos nossos doentes com AR é inferior aos controlos, mas não sabemos se este facto se deve à normal evolução da doença ou à polimedicação. Em alguns estudos, a disfunção renal na AR está significativamente associada a eventos cardiovasculares.<sup>27</sup>

Relativamente às características da doença, apenas verificamos que, na nossa amostra, doentes com VS mais elevada têm uma escala de risco cardiovascular menor. Esta conclusão não vai de encontro à literatura, que nos diz que um valor elevado de VS confere um maior risco cardiovascular<sup>21,31,33,34</sup> e que o FR e CCP conferem um maior risco de evento cardiovascular.<sup>28,33,35-37</sup> A PCR é uma medida fidedigna da inflamação sistémica e um forte preditor de eventos cardiovasculares futuros.<sup>38</sup> Enquanto evidências consideráveis sugerem que a inflamação sistémica prediz um *outcome* cardiovascular pior na AR, permanecem questões relativamente aos mecanismos que ligam a inflamação sistémica ao aumento do risco cardiovascular.<sup>27</sup>

Como limitações deste estudo, identificamos: (1) o “momento atual” foi definido como a última consulta, que confere diferentes tempos de evolução da doença para cada doente, portanto, propomos que em estudos futuros cada doente tenha o mesmo tempo de evolução da doença; (2) obtivemos informação de dois momentos para os doentes

mas informação de apenas um momento para os controlos; (3) a nossa amostra é limitada, portanto, propomos a agregação de dados de diferentes hospitais para aumentar o número de participantes; (4) as escalas SCORE e Framingham incluem apenas os FRCV clássicos, logo, estão a subestimar os FRCV na AR. Os fatores de risco tradicionais são apenas uma porção de todo o risco para doença cardiovascular na AR, com o risco adicional atribuído à inflamação; (5) também propomos o uso da velocidade da onda de pulso para quantificação da rigidez da vasculatura, para comparar com pacientes saudáveis.

## Conclusão

A AR é considerada a principal doença reumatológica sistémica pela sua prevalência, morbidade e mortalidade, traduzindo-se em elevadas despesas em saúde, à custa sobretudo das doenças cardiovasculares. Assim, revela-se de extrema importância o estudo da frequência de comorbilidades nestes doentes. Os resultados do presente estudo indicam que a população com AR tem, de facto, um perfil cardiovascular com maior risco comparativamente com a população em geral, maioritariamente devido à HTA e dislipidemia.

A constatação de que este risco aumentado existe imporá ao médico a necessidade de uma avaliação atenta dos FRCV e sensibilizará os profissionais de saúde para esta realidade. Esta foi a base que impulsionou a realização deste estudo, tendo em conta também a carência de trabalhos desta natureza em Portugal. ■

*Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais*

*Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.*

*Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho*

*Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo*

*Correspondência: Filipa Macedo - filipa.c.macedo@gmail.com  
Universidade do Minho, Braga, Portugal*

*Recebido: 28.01.2016*

*Aceite: 30.03.2016*

## Referências

1. Browning M. Rheumatoid arthritis: a primary care approach. *J Am Acad Nurse Pract.* 2001; 13: 399-408.
2. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ame J Managed Care.* 2012; 18(2): 295-302.
3. Rindfleisch J, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005; 72: 1037-46.
4. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 130-6.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580-8.

6. Fransen J, Stucki G, van Riel P. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum.* 2003; 44: 214–24.
7. Naranjo A, Sokka T, Descalzo M, Calvo-Alén J, Horslev-Petersen K, Luukkainen R, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Therap.* 2008; 10: 1-10.
8. Zubieta J, Choi H, Sadatsafavi M, Etrninan M, Esdaile J, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1690-7.
9. Monroy J, Amaya J, Espinosa-Serna J, Herrera-Díaz C, Anaya J, Rojas-Villarraga A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: A systematic literature review in Latin America. *Arthritis.* 2012; 2012: 1-17.
10. Torígoe D, Laurindo I. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. *Rev Brasil Reumatol.* 2006; 46: 60-6.
11. Gorman J. Smoking and rheumatoid arthritis: Another reason to just say no. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 10-3.
12. Amaya J, Monroy J, Mantilla R, Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya J. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013;56:267-86.
13. Soeiro A, Haddad M, Almeida M, Ruppert A, Serrano Jr C. Artrite reumatóide e doença cardiovascular: o que sabemos e o que podemos fazer pelo paciente na actualidade? *Rev Port Cardiol.* 2011; 31: 225-32.
14. Direção-Geral da Saúde. Norma número 020/2011 - Hipertensão Arterial: definição e classificação. 28/09/2011, atualizada a 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2011.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl 1):S11-S66.
17. WHO global database on body mass index (BMI) [accessed Nov 2015] Available from: <http://www.who.int/bmi>.
18. Direção-Geral da Saúde. Norma número 005/2013 - Avaliação do risco Cardiovascular SCORE. 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2013.
19. Gonzalez A, Kremers H, Crowson C, Ballman K, Roger V, Jacobsen S, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 64-9.
20. Sherine G. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(Suppl 1): i61-i64.
21. Kitis G, Sherine G. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 8-14.
22. Panoulas V, Metsios G, Pace A, John H, Treharne G, Banks M, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008; 47: 1286-98.
23. Santos M, Vinagre F, Silva C, Gil V, Fonseca J. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010; 35: 325-32.
24. Toms T, Panoulas V, Douglas K, Griffiths H, Sattar N, Smith J, et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 683-8.
25. Bisoesndial R, Stroes E, Kastelein J, Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 157-64.
26. Kaplan M. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 289-97.
27. Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14: 455-62.
28. Symmons D, Sherine G. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 399-08.
29. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 460-9.
30. Robertson J, Peters M, McInnes I, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 513-23.
31. Myasoedova E, Crowson C, Kremers H, Roger V, Fitz-Gibbon P, Thorneau T, 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; 70: 482-7.
32. Kaplan M. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5: 208-17.
33. Greenberg J, Furer V, Farkouh M. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 13-21.
34. Kremers H, Nicola P, Crowson C, Ballman K, Gabriel S. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 722-32.
35. Liang K, Kremers H, Crowson C, Snyder M, Thorneau T, Roger V, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol.* 2009; 36: 2462-9.
36. Longo F, Miñarro D, Torre I, Rábago E, Ramón S, Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 419-24.
37. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson D, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1649-54.
38. Willerson J, Ridker P. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004; 109: 2-10.