

Volume 14
Número 4
Outubro/Dezembro 2015
ISSN 1809-4635

Revista
Paulista
de Reumatologia

DIREÇÃO EDITORIAL
Sandra Hiroko Watanabe

**RISCO CARDIOVASCULAR
EM DOENÇAS REUMÁTICAS**

EDITOR CONVIDADO
Dawton Yukito Torigoe



Uma publicação trimestral da
Sociedade Paulista de Reumatologia

www.reumatologiasp.org.br



Para pacientes adultos com artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais DMARDs¹

XELJANZ™ - UMA NOVA CLASSE DE TRATAMENTO PARA AR^{1,2}



É UMA NOVA TERAPIA^{1,3}



É ORAL^{1,2}

- O primeiro inibidor de JAK oral aprovado para o tratamento da AR^{1,2}
- Eficácia sustentada em combinação com DMARDs não biológicos ou em monoterapia^{1,2}
- Perfil de segurança manejável^{1,2,5}
- Meia-vida aproximada de 3 horas¹
- Estudos em aproximadamente 4.800 pacientes com até 5 anos de exposição, com 5% dos pacientes recrutados no Brasil^{6,7,8,9}

XELJANZ
citrato de tofacitinibe 

REFERÊNCIAS: 1. Bula do medicamento. 2. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. Drugs. 2013 Jun;73(8):857-74. doi: 10.1007/s40265-013-0065-8. Review. Erratum in: Drugs. 2013 Sep;73(14):1647. 3. Kawaiec P, Mikut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2013 Oct;32(10):1415-24. Acesso em 2015 jan 08. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718229/pdf/11007_2013_Article_2329.pdf. 4. Lundequist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. World J Orthop. 2014 Sep;15(4):504-11. 5. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino JJ, Gruben D, Kanik KS, Krishnaswami S, Pascual-Ramos V, Wallenstein C, Zwillich SH. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. Arthritis Rheum. 2012 Apr;65(4):370-81. 6. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, Soma K, Nduka CI, Kwok K, Valdez H, Benda B, Riese R. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):2924-37. 7. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol. 2014 May;41(5):837-52. <http://www.jrheum.org.proxy1.athensams.net/content/41/5/837.full.pdf+html>. 8. Lamotte ABV, Radominski SC, Marcolino FMD, Brentol CV, Zerbini CAF, Amuda MS, Garcia EG, Rojo R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: pooled Phase 2 and Phase 3 efficacy and safety data in a Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):17. 9. Radominski SC, Zerbini CAF, Keiserman MW, Amuda M, Garcia E, Kwok K, Rojo R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open label long-term extension study of efficacy and safety in a Brazilian subpopulation. Rev Bras Reumatol. 2014;54(supl):178.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM COMBINAÇÃO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOSSUPRESSORES POTENTES COMO AZATIOPRINA OU CICLOSPORINA. CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO XELJANZ™ OU A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FORMULAÇÃO.

XELJANZ™ (citrato de tofacitinibe). Indicação: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs. Contraindicações: Hipersensibilidade ao XELJANZ™ ou a qualquer componente da formulação. Advertências e Precauções: Não iniciar XELJANZ™ em pacientes com uma infecção ativa, incluindo infecções localizadas. Considerar os riscos e benefícios do tratamento em pacientes com infecções crônicas ou recorrentes, ou expostos à tuberculose, ou história de infecção grave ou oportunista. Monitorar o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, durante e após o tratamento com XELJANZ™. Interromper tratamento se paciente desenvolver infecção grave, infecção oportunista ou sepsis. Cautela ao tratar idosos e diabéticos devido à maior incidência de infecções. Considerar terapia antituberculose antes da administração de XELJANZ™ em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente, mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses tratados com XELJANZ™. Cautela nos pacientes com maior risco de perfuração gastrintestinal. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, menos de 500 células/mm³) devido a uma maior incidência de infecções. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com CÁN menor do que 1000 células/mm³. Se CÁN persistente de 500-1000 células/mm³, reduzir a dose ou interromper a administração até que CÁN seja maior do que 1000 células/mm³. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ™ em pacientes com Hb<9 g/dL. Interromper o tratamento quando Hb<8 g/dL ou quando Hb diminuir <2 g/dL durante o tratamento. O tratamento com XELJANZ™ foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos. Aumentos no colesterol total e LDL associados a XELJANZ™ podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com uso de estatinas. O tratamento com XELJANZ™ foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas. A maioria destas anomalias ocorrem em estudos com base na terapia DMARD. A monitorização hepática de rotina e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, interromper a administração de XELJANZ™. Recomenda-se que vacinas atenuadas não sejam administradas concomitantemente com XELJANZ™. O tratamento com XELJANZ™ não é recomendado no comprometimento hepático grave. A segurança e eficácia de XELJANZ™ em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Gravidez: Categoria de Risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com XELJANZ™. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. Este medicamento contém lactose. Reações adversas: Muito comum: nasofaringite. Comuns: pneumonia, herpes zoster, bronquite, gripe, sinusite, cistite, faringite, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinase sérica, aumento de lipoproteína de baixa densidade, aumento de colesterol sérico, aumento de peso, dor abdominal, vômitos, gastrite, diarreia, náusea, dispneia, hipertrofia da artéria pulmonar, dor muscular/esquelética, artralgia, leucopenia, anemia, pirexia, fadiga, edema periférico, cefaleia, insônia, hipertensão, dispneia, tosse, erupção cutânea, distensão da articulação. Interações Medicamentosas: Evitar combinação com DMARDs biológicos e imunossupressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção. Reduzir dose de XELJANZ™ para 5 mg uma vez ao dia quando em uso de inibidores potentes de CYP3A4 (ex: cetoconazol) e em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C9 (ex: fluconazol). A coadministração com inibidores potentes de CYP pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (ex: rifampicina). Fisiologia: XELJANZ™ pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes com comprometimento renal leve e em pacientes com comprometimento hepático leve. Reduzir dose para 5 mg uma vez ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave e em pacientes com comprometimento hepático moderado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 0.216.0235. Para informações completas, consulte a bula do produto (XELCOR_11). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1.860, São Paulo - SP - CEP 04717-904 Tel.: 0800-7701575. www.pfizer.com.br.

Revista
Paulista
de Reumatologia

Órgão Oficial da Sociedade Paulista de Reumatologia

Conselho Editorial

Fernanda Gomes Gonçalves Chaer, Hérica Cristiani Barra de Souza,
Nafice Costa Araújo, Sandra Hiroko Watanabe, Tatiana Molinas Hasegawa

Correspondência

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP
Fone/fax: (11) 3284-0507, e-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

DIRETORIA EXECUTIVA 2014/2015

Presidente: Dawton Yukito Torigoe

Vice-Presidente: Eduardo Ferreira Borba Neto

Diretora Científica: Simone Appenzeller

1ª Secretária: Sandra Hiroko Watanabe

2ª Secretária: Nafice Costa Araújo

1º Tesoureiro: Cristiano Barbosa Campanholo

2º Tesoureira: Andreea B. V. Lomonte

Presidente Eleito 2016/2017: Eduardo Ferreira Borba Neto

Conselho Fiscal e Consultivo

Manoel Barros Bértolo, Ari Stiel Radu Halpern, José Carlos Mansur Szajubok, Luiz Carlos Latorre, Paulo Louzada Junior

Comissão Científica

Abel Pereira de Souza Jr., Alexandre Wagner Silva de Souza, Carla Gonçalves Schahin Saad, Danieli Castro Oliveira de Andrade, Elaine de Azevedo, Marcelo de Medeiros Pinheiro, Maria Guadalupe Barbosa Pippa, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Rodrigo Luppino Assad, Silvana Brasilia Sacchetti, Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Departamento de Reumatologia da Associação Paulista de Medicina

Presidente: Ivone Minhoto Meinão; 1º Secretário: Henrique Carriço da Silva; 2º Secretário: Plínio José do Amaral; Coordenadora Científica: Deborah Colucci Cavalcante de Souza

Comissão de Educação Médica

Cristiano Barbosa Campanholo, Fabíola Reis de Oliveira, Lucienir Maria da Silva, Rita Nely Vilar Furtado, Sérgio Couto Luna de Almeida, Wagner Felipe de Souza Weidebach (*in memoriam*)

Representantes da Reumatologia Pediátrica

Clovis Artur Almeida da Silva, Eunice Mitiko Okuda, Maria Teresa S. L. R. Ascensão Terreri, Paulo Roberto Stocco Romanelli, Virgínia Paes Leme Ferriani

Comissão de Ética Médica e Defesa Profissional

Eduardo de Souza Meirelles, José Marques Filho, Marco Tadeu Moreira de Moraes

Site

Herbert Klaus Mählmann, Rodrigo de Oliveira, Rodrigo Luppino Assad

Comissão do Interior

Araçatuba: Paulo de Tarso Nora Verdi; Bauru: Roberta de Almeida Pernambuco; Botucatu: Cláudia Saad Magalhães; Campinas: Ibsen Bellini Coimbra; Catanduva: Marianna Nechar Marques; Marília: César Emile Baaklini; Ribeirão Preto: Fabíola Reis de Oliveira; Santos: João Perchiavalli Filho; São Carlos: Rogério Carvalho Vieira Chachá; São José do Rio Preto: Roberto Acayaba de Toledo; Sorocaba: José Eduardo Martinez; Vale do Paraíba: José Roberto Silva Miranda

Endereço

Rua Maestro Cardim, 354, conjuntos 53, 71 e 72, CEP 01323-000, São Paulo, SP. Fone/fax: (11) 3284-0507
E-mail: reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

Et Cetera Editora de Livros e Revistas

Direção: Kleber Kohn

Coordenação: Silvia Souza

Jornalista: Luciana C. N. Caetano (MTb 27.425)

Rua Caraíbas, 176, Casa 8, Pompeia, CEP 05020-000, São Paulo, SP

Fones: (11) 3565-0226 / 3565-0231

www.etceteraeditora.com.br

SUMÁRIO

EDITORIAL

5 Risco cardiovascular em doenças reumáticas

Dawton Yukito Torigoe

ARTIGOS DE REVISÃO

6 Risco cardiovascular na artrite reumatoide

Dawton Yukito Torigoe

Iêda Maria Magalhães Laurindo

13 Risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico

Eduardo Ferreira Borba

20 Doença cardiovascular e espondilite anquilosante

Maria Roberta Melo Pereira Soares

Marcelo de Medeiros Pinheiro

28 Risco cardiovascular na artrite psoriásica

Cristiano Barbosa Campanholo

36 Gota e doenças cardiovasculares

Ricardo Fuller

42 Prevenção cardiovascular primária nas doenças reumáticas

Celso Amodeo

46 Noticiário

50 Agenda

IMAGEM DA CAPA: u3d©/Shutterstock

Risco cardiovascular em doenças reumáticas

Nas últimas duas décadas temos testemunhado grandes avanços em nossa especialidade. Embora a descoberta dos imunobiológicos seja, possivelmente, o fato mais marcante para a maioria de nós, outras descobertas foram igualmente importantes. Podemos citar a ressonância magnética no diagnóstico e monitorização das espondiloartrites, novas estratégias de tratamento na artrite reumatoide e outras.

Por outro lado, o crescente conhecimento sobre o risco cardiovascular nas doenças reumáticas talvez não tenha o mesmo destaque ou não chame tanto a nossa atenção.

Estamos realmente atentos à obesidade, ao sedentarismo ou ao hábito de fumar de nossos pacientes? Estamos controlando as doenças associadas dos pacientes reumáticos? O que mais podemos fazer para diminuir o risco cardiovascular de nossos doentes?

Para chamar a atenção para um problema de extrema importância e trazer as mais recentes evidências sobre as doenças cardiovasculares associadas às doenças reumáticas, convidamos especialistas para discutir com profundidade este tema.

Esperamos que esta edição traga informações úteis para o reconhecimento do risco cardiovascular de nossos pacientes e auxilie na correta instituição de medidas preventivas.



DAWTON YUKITO TORIZOE
Chefe da Disciplina de Reumatologia
da Santa Casa de São Paulo

Risco cardiovascular na artrite reumatoide

Dawton Yukito Torigoe⁽¹⁾, Iêda Maria Magalhães Laurindo⁽²⁾

1. Chefe da Disciplina de Reumatologia da Santa Casa de São Paulo
2. Professora de Reumatologia da UNINOVE

E-mail para contato:

reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

INTRODUÇÃO

Está bem estabelecido hoje que a artrite reumatoide (AR) é uma doença associada a uma maior mortalidade comparada à da população geral. O primeiro estudo comparando a mortalidade dos pacientes com AR em relação à população geral foi o de Cobb et al.⁽¹⁾, no início dos anos 1950. Ao acompanharem 583 pacientes por um período médio de 9,6 anos, os autores demonstraram que a AR, ao contrário do senso geral da época, é uma doença grave, associada a menor sobrevida. Neste estudo observou-se que a taxa de mortalidade dos pacientes com AR era de 24,4 por 1.000 pacientes por ano, enquanto na população geral a taxa era de 18,9 para a mesma faixa etária. A razão entre a mortalidade observada e a mortalidade esperada foi de 1,30, ou seja, houve aumento de 30% na mortalidade dos pacientes artríticos.

A análise das causas da mortalidade excessiva na AR indica que as doenças cardiovasculares são as mais frequentes (Tabela 1), sendo que a AR aumenta o risco de mortalidade cardiovascular (CV) em até 50%⁽⁷⁾. No entanto, apesar da evidência inequívoca de maior risco CV na AR, o pequeno número absoluto de eventos CV em

pacientes com AR, uma vez que a AR é uma doença de baixa prevalência, fez com que este risco fosse de alguma forma negligenciado. Adicionalmente, este mesmo motivo faz com que a pesquisa neste campo seja um desafio.

Embora os fatores de risco cardiovasculares tradicionais como o tabagismo, diabetes melito e dislipidemia certamente contribuam para a maior mortalidade na AR, eles não explicam totalmente o maior risco CV na AR^(8,9). A maior incidência de eventos cardiovasculares na AR ocorre, em parte, independentemente dos fatores de risco coronário.

INFLAMAÇÃO E RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE

O processo inflamatório crônico parece ser a peça chave no risco CV aumentado na AR⁽¹⁰⁾. Na AR, e também na população geral, os níveis elevados de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação estão associados a um maior risco de eventos CV⁽¹¹⁾. Da mesma forma, o fator reumatoide, anti-CCP e outros mediadores inflamatórios também aumentam o risco coronário⁽¹²⁻¹⁴⁾. Altos níveis de interleucina

Tabela 1 – Mortalidade cardiovascular na artrite reumatoide.

Estudo, ano	Allebeck, 1982 ⁽²⁾	Jacobsson, 1993 ⁽³⁾	Monson, 1976 ⁽⁴⁾	Prior, 1984 ⁽⁵⁾	Wolfe, 1994 ⁽⁶⁾
Número de óbitos	173	20	167	40	62
País	Suécia	EUA	EUA	Reino Unido	EUA
SMR	1,54	1,77	1,99	2,14	2,45

Sigla: SMR = *standardized mortality ratio*.

6 (IL-6) na população geral parecem aumentar a mortalidade de pacientes com síndrome coronária aguda e o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) futuro em homens saudáveis^(15,16). Por sua vez, na AR a IL-6 está associada à aterosclerose, independentemente dos fatores de risco tradicionais⁽¹¹⁾.

Pacientes com AR apresentam função endotelial vasodilatadora deficiente, além de maior rigidez vascular, sobretudo aórtica^(17,18). Estes achados indicam uma grande gama de anormalidades na função vascular, o que, por sua vez, predispõe esta população à aterosclerose mais acelerada. Neste sentido, dados apontam para uma progressão da aterosclerose mais rápida nos primeiros seis anos após o diagnóstico da AR e uma progressão mais lenta após este período⁽¹⁹⁾.

Dados indiretos reforçam o papel da inflamação no risco CV na AR. Por exemplo, em nosso estudo analisamos 70 pacientes com AR, assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, por meio da cintilografia do miocárdio. Nossos resultados mostraram que o escore do HAQ, que avalia a capacidade funcional do ponto de vista do comprometimento articular, está associado às alterações na perfusão do miocárdio. No grupo com a cintilografia normal, o escore do HAQ foi de 1,13, enquanto nos indivíduos com alteração na perfusão o escore foi de 1,92, diferença significante estatisticamente ($p = 0,02$)⁽²⁰⁾. Embora não haja outros estudos relacionando o escore do HAQ a eventos cardiovasculares ou doença arterial coronária na AR, alguns autores já haviam demonstrado que o HAQ elevado está associado a menor sobrevida dos pacientes^(21,22). Assim, nosso achado da associação entre o escore do HAQ e a anormalidade na perfusão do miocárdio adiciona outro aspecto de relevância clínica na utilização deste questionário no acompanhamento dos pacientes com AR.

Dados recentes nos mostram que o risco CV na AR equipara-se ao dos pacientes com diabetes melito, não somente em sua frequência como também em sua gravidade^(23,24). Contudo, chama a atenção que ao compararmos pacientes com AR e diabetes melito com doença CV, os pacientes com AR apresentam menos fatores de risco tradicionais que os indivíduos com diabetes⁽²⁴⁾. Portanto, fatores relacionados à AR como o sedentarismo e a inflamação, por exemplo, adicionam risco na AR.

As evidências mostram, entretanto, que a apresentação clínica da doença CV na AR difere da população geral.

Na AR algumas evidências apontam para maior frequência de isquemia assintomática⁽²⁵⁾, maior risco de infarto e risco maior de morte súbita⁽²⁶⁾. Uma possível explicação para esse fato vem da análise de necropsias que mostram mais características de instabilidade das placas ateroscleróticas do que aterosclerose avançada em pacientes com AR comparados à população geral⁽²⁷⁾. Portanto, o processo inflamatório da AR parece ser importante sobretudo na instabilidade da placa e na sua ruptura.

IMPACTO DO TRATAMENTO DA AR NO RISCO CARDIOVASCULAR

Anti-inflamatórios não hormonais

A relação entre os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e a morbimortalidade CV na AR permanece controversa. Diversos estudos demonstraram o maior risco CV em pacientes utilizando AINH, sejam eles inibidores seletivos da COX-2 ou não seletivos⁽²⁸⁾. Entretanto, poucos estudos avaliaram o risco CV dos AINH em pacientes com doença inflamatória crônica. São dignos de nota dois estudos que mostraram que os AINH não estavam associados a aumento da mortalidade CV em pacientes com artropatia inflamatória^(29,30). Portanto, tendo em vista estes dados conflitantes, é necessário cautela ao prescrever os AINH sob o aspecto CV.

Metotrexato

Há evidências derivadas de revisões sistemáticas e estudos observacionais indicando que o metotrexato (MTX) pode diminuir a mortalidade CV em pacientes com AR^(31,32). Neste contexto, um estudo ora em curso utiliza o MTX, em doses habituais para a AR, para avaliar seu papel na prevenção secundária de IAM, infarto cerebral e mortalidade CV geral em pacientes com doença cardiovascular com DM e síndrome metabólica mas sem doença autoimune⁽³³⁾.

O mecanismo pelo qual o MTX reduz o risco não está absolutamente claro, porém, possivelmente esta redução ocorre por meio do controle do processo inflamatório sistêmico.

Corticosteroides

Os estudos que relacionam os corticosteroides ao risco CV apresentam resultados contraditórios. Os corticosteroides aumentam a resistência insulínica e o risco de sí-

drome metabólica, provocam distúrbios no perfil lipídico e causam hipertensão⁽³⁴⁾. Paradoxalmente, ao controlar o processo inflamatório, os corticosteroides promovem rápida melhora na sensibilidade à insulina em pacientes com doenças inflamatórias⁽³⁵⁾. De fato, em pacientes com AR e doença coronária, a terapia com corticosteroides estava associada a menor risco de morte de causa CV⁽³⁶⁾. Em outro estudo, entretanto, doses baixas de prednisona em pacientes com AR associou-se a maior risco CV⁽³⁷⁾. Tendo em vista estes resultados, o Eular recomenda uma abordagem mais conservadora em relação aos corticosteroides e a utilizá-los na menor dose e no menor tempo possível⁽³⁸⁾.

Imunobiológicos

O bloqueio do TNF α melhora o perfil lipídico e a função endotelial, diminui a resistência à insulina e controla o processo inflamatório^(39,40). Como seria de se esperar, diversos estudos mostram a diminuição do risco CV nos pacientes recebendo anti-TNF. Uma avaliação retrospectiva de 2.000 pacientes com AR mostrou redução de eventos CV nos pacientes recebendo anti-TNF comparados aos pacientes recebendo drogas de base convencionais⁽⁴¹⁾. Resultado semelhante obtiveram Ljung *et al.*, ao analisarem 7.704 pacientes com AR, no qual houve menor número de síndrome coronariana aguda nos indivíduos tratados com anti-TNF⁽⁴²⁾. O registro britânico também mostra que os pacientes com AR que obtiveram boa resposta ao anti-TNF tiveram menos IAM que os pacientes considerados sem resposta ao tratamento⁽⁴³⁾.

Estudos com o tocilizumabe demonstram claramente alterações no perfil lipídico nos pacientes tratados com o inibidor da IL-6⁽²⁸⁾. Embora as lipoproteínas colesterol total, HDL, LDL e triglicérides aumentem com o tratamento com o tocilizumabe, as razões LDL/HDL e colesterol total/HDL habitualmente permanecem estáveis⁽⁴⁴⁾. Estas razões parecem estar mais fortemente associadas ao risco CV do que os níveis individuais de cada lipoproteína⁽⁴⁵⁾. Consistente com estes resultados, estudos com ultrassonografia de carótidas demonstram que não há maior prevalência de aterosclerose subclínica em pacientes tratados com tocilizumabe^(46,47). Ensaio clínico mostra, ao contrário, a redução do número de IAM em indivíduos sob tratamento com tocilizumabe, enfatizando o papel fundamental do controle do processo inflamatório para a atenuação do risco CV^(48,49).

Há menos informações sobre os outros agentes biológicos em relação ao risco CV. Estudos de segurança do rituximabe não mostram maior risco de doença coronária nos pacientes com AR tratados com o anti-CD20⁽⁵⁰⁾. Em relação ao abatacepte, estudo recente em modelo animal mostra que ocorre a prevenção do espessamento intimal com o bloqueio da coestimulação do linfócito T⁽⁵¹⁾. Igualmente, o abatacepte tem efeito favorável sobre a resistência insulínica nos pacientes com AR⁽⁵²⁾.

AVALIAÇÃO DO RISCO CV NA AR E MEDIDAS PREVENTIVAS

A evidência de que a doença CV na AR é frequentemente assintomática e associada a maior mortalidade pós-infarto demonstra que a identificação dos indivíduos que estão sob maior risco é crucial para a prevenção efetiva de eventos cardiovasculares. Vários algoritmos existem para estimar a probabilidade de evento coronário agudo ou morte de causa cardiovascular em indivíduos sem diagnóstico prévio de doença aterosclerótica, como, por exemplo, o escore de risco de Framingham⁽⁵³⁾. Na AR são necessárias ferramentas específicas para a estimativa de risco, uma vez que a aplicação do escore de Framingham subestima de forma significativa o risco cardiovascular em pacientes com AR⁽⁵⁴⁾.

Recentemente, o Eular publicou as recomendações para o manejo do risco CV na AR (Tabela 2). Embora estas recomendações sejam importantes para a maior conscientização sobre o tema, o algoritmo proposto não foi devidamente testado para ser utilizado como preditor de risco na prática clínica. Na falta de um escore adequado para a nossa população de pacientes com AR, torna-se fundamental a avaliação conjunta de um reumatologista e um cardiologista para uma mais apropriada estimativa de risco CV e a introdução de medidas preventivas.

A avaliação destes riscos é de particular importância na AR em virtude da maior prevalência e gravidade dos fatores de risco tradicionais. O tabagismo, por exemplo, tem uma frequência maior nos pacientes com AR em comparação à população geral, assim como o diabetes⁽⁵⁵⁾. A prevalência da hipertensão também está aumentada na AR⁽⁵⁶⁾. Além disso, diversas medicações utilizadas no tratamento da AR também podem causar hipertensão.

Uma vez que o risco CV esteja estabelecido, devem ser iniciadas intervenções cardioprotetoras. Embora não

haja estudos publicados mostrando a redução do risco CV especificamente em pacientes com AR com medidas de intervenção com estatinas e anti-hipertensivos, é improvável que os resultados em pacientes com AR sejam diferentes daqueles obtidos na população geral. Adicionalmente, há dados demonstrando que as estatinas⁽⁵⁷⁾, inibidores da enzima de conversão (IECA)⁽⁵⁸⁾ e bloqueadores da angiotensina II⁽⁵⁹⁾ podem reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a função endotelial. Desta forma, estes fármacos devem ser utilizados preferencialmente quando indicados para a redução do risco CV.

Outros fatores de risco modificáveis devem ser abordados. Obesidade, tabagismo e sedentarismo devem ser avaliados pelo reumatologista e medidas rigorosas devem ser adotadas para seu combate.

A observação de que o metotrexato e o anti-TNF diminuem o risco CV enfatiza a importância do controle da atividade da doença. Portanto, a remissão traz benefícios além da prevenção de erosões e deformidades.

CONCLUSÕES

A maioria dos reumatologistas já reconhece a associação da AR com a doença coronária, no entanto, muita informação ainda é necessária, sobretudo para o delineamento mais exato do mecanismo pelo qual a inflamação aumenta o risco CV e como rastrear, identificar e prevenir eventos coronários agudos nos pacientes com AR. Tendo em vista os dados disponíveis, fica claro que é fundamental que o reumatologista fique atento quanto às complicações CV de seus pacientes. Como a isquemia assintomática e a morte súbita são mais frequentes na AR, o reumatologista não deve esperar os sintomas surgirem para iniciar o rastreamento e as medidas preventivas.

Mas como deve proceder o reumatologista ante um paciente com AR tendo em mente as complicações CV? O controle rigoroso dos fatores de risco tradicionais como tabagismo, diabetes e sedentarismo é imperativo. Entretanto, é possível que apenas o controle dos fatores de risco seja insuficiente. Fundamental é o controle do

Tabela 2 – Dez recomendações EULAR para o manejo do risco cardiovascular (CV) na artrite reumatoide (AR).

- A AR deve ser considerada como uma condição associada a um maior risco CV. O risco aumentado parece ser devido a maior prevalência de fatores de risco tradicionais e pelo processo inflamatório.
- O controle adequado da atividade da doença é necessário para reduzir o risco CV.
- É recomendado para todos os pacientes com AR a avaliação de risco CV utilizando diretrizes nacionais. Esta avaliação deve ser repetida sempre que haja mudança do tratamento da AR.
- Escores de risco devem ser adaptados para pacientes com AR pela introdução de fator de multiplicação de 1,5. Este fator de multiplicação deve ser utilizado quando o paciente com AR apresenta dois dos três critérios abaixo:
 - Duração de doença > 10 anos
 - FR ou anti-CCP positivos
 - Presença de certas manifestações extra-articulares
- A razão colesterol total/HDL deve ser usado quando se utilizar o modelo SCORE.
- Intervenções sobre os fatores de risco devem ser feitos de acordo com as diretrizes nacionais.
- Estatinas, inibidores da ECA e/ou bloqueadores da angiotensina II são as opções preferenciais.
- O papel dos coxibs e da maioria dos AINH no risco CV não é bem estabelecido e necessita de maior investigação. Portanto, devemos ser cautelosos na sua prescrição, especialmente nos pacientes com risco CV documentada ou na presença de fatores de risco CV.
- Corticosteroides: utilizá-lo na dose mais baixa possível.
- Recomenda-se suspender o hábito de fumar.

Siglas: FR: fator reumatoide; anti-CCP: antipeptídeo citrulinado cíclico; ECA: enzima de conversão da angiotensina; AINH: anti-inflamatório não hormonal.

processo inflamatório da AR. Neste sentido, o controle rigoroso da atividade da AR (*tight control*) e o tratamento buscando a remissão ou a baixa atividade (*treat to target*) podem ser decisivos na redução do risco CV. Finalmente, intervenções medicamentosas, quando indicadas, podem não somente reduzir o risco CV como também reduzir o processo inflamatório.

REFERÊNCIAS

1. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1953;249: 553-6.
2. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1982;11:81-6.
3. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum.* 1993;36: 1045-53.
4. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J. Chronic Dis.* 1976;29:459-67.
5. Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1984;23: 92-9.
6. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:481-94.
7. Avina-Zubieta JA, Choy HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
8. Dessein PH, Joffe BI, Veller MI, et al. Traditional and non-traditional cardiovascular risk factor are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:435-42.
9. del Rincon ID, Willians K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2737-45.
10. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanism underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482-9.
11. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1580-5.
12. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, et al. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1649-54.
13. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:419-24.
14. Farragher TM, Goodson MJ, Naseen H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:359-69.
15. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:20179-84.
16. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
17. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1637-41.
18. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha. *Circulation.* 2006;114:1185-92.
19. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long standing disease. *Arthritis Res Ther.* 2001;13:R101.
20. Torigoe D, Laurindo I. Early assessment of coronary heart disease in rheumatoid arthritis patients by myocardial perfusion with technetium 99m-sestamibi single photon emission computed tomography (SPECT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(suppl 9):S325.
21. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(6):1530-42.
22. Sokka T, Hakkinen A, Krishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:494-7.
23. Peters MJ, van Halm VP, Voskuil AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1571-9.
24. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29:1702-8.

25. Banks M, Pace A, Kitas G. Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(Suppl):S53.
26. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-11.
27. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:937-42.
28. Barbhayia M, Solomon D. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: an update on treatment issues. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:317-24.
29. Goodson MJ, Brookhart AM, Symmons DP, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:367-72.
30. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1515-21.
31. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology.* 2010;49:295-307.
32. Choy HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7.
33. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: a scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost.* 2009;7:332-9.
34. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121:S9-S14.
35. Halgreen R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand.* 1983;213:351-5.
36. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
37. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:576-82.
38. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. Eular evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and others forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 325-31.
39. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244-79.
40. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin-resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R141.
41. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, et al. Cardiovascular risk in patients in rheumatoid arthritis: comparing TNF-alpha blockade with nonbiologics DMARDs. *Am J Med.* 2013 Aug;126(8):730.e9-730.e17. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.016.
42. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndrome in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:42-52.
43. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-12.
44. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology.* 2014;53: 2143:54.
45. Kinosian B, Glick H, Garland G, et al. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risk by levels and ratios. *Ann Int Med.* 1994;121:641-7.
46. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2011;38:2169-71.
47. Moriyama M, Sato M, Sumita Y, et al. Tocilizumab increases serum lipids but does not promote arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(suppl 3):612.
48. Schiff M, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R141.
49. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3,9 years. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(suppl 3):461.

50. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham CO^{3RD}, et al. Long term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37:558-67.
51. Ewing MM, Karper JC, Abdul S, et al. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strong influence accelerated atherosclerosis development. *Int J Cardiol.* 2013;168:1965-74.
52. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2015 May; 94(21):e888.
53. Wilson PW, d'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor category. *Circulation.* 1998;97:1837-47.
54. Crowson CS, Myasoedova E, Roger VL, et al. Does the Framingham score underestimate cardiovascular risk in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2009;60:S264.
55. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factor in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:179-83.
56. Protegerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporaneous cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R142.
57. McCarey D, McInnes I, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Lancet.* 2004;363:2015-21.
58. Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with long term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:2095-101.
59. Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for anti-inflammatory actions. *Pharmacotherapy* 2005;25:1213-29.

Cite este artigo como: Torigoe DY, Laurindo IMM. Risco cardiovascular na artrite reumatoide. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(4):6-12.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico

Eduardo Ferreira Borba

Professor associado na Divisão de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

E-mail para contato:

reumatologiasp@reumatologiasp.com.br

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos observamos uma nítida mudança na evolução do lúpus eritematoso sistêmico (LES) em decorrência do diagnóstico precoce e do aprimoramento das modalidades terapêuticas. O resultado natural destes avanços foi uma mudança no padrão de mortalidade e morbidade, com maior frequência de complicações tardias da doença.

De fato, o padrão bimodal de mortalidade do LES foi identificado na década dos setenta a partir da observação de que óbitos ocorridos numa fase inicial eram devidos principalmente à atividade de doença e/ou infecção intercorrente, enquanto, numa fase tardia, eram resultantes de doença cardiovascular aterosclerótica, principalmente por infarto agudo do miocárdio (IAM)⁽¹⁾.

Com o passar das décadas, cada vez mais ficou evidente o relevante papel da doença coronariana aterosclerótica como causa de mortalidade no lúpus, sendo responsável por 20-30% das mortes em pacientes com lúpus^(2,3). Estudos em pacientes com LES mostram incidência anual de 1,5% de novo evento coronariano, com prevalência geral de 6-19%^(4,5). De fato, pacientes com lúpus apresentam risco 5-10 vezes maior de apresentarem novo evento coronariano quando comparados à população geral (mulheres com lúpus entre 35 e 44 anos de idade apresentam risco 50 vezes maior de terem infarto do miocárdio)^(4,6).

Como esperado em qualquer população, a etiologia e patogênese da doença arterial coronária (DAC) nestes pacientes é multifatorial, mas o LES parece predispor o desenvolvimento prematuro da atherosclerose, cujo agravamento é ainda agravado por uma imensa série de fatores de risco tradicionais ou não, particularmente o uso de corticosteroides^(4,7-9). Demonstrou-se que as mulheres com LES apresentam maior prevalência de dislipidemia,

hipertensão arterial, diabetes mellitus e síndrome metabólica do que os controles saudáveis da mesma idade⁽¹⁰⁾. Embora sejam extremamente importantes, estes fatores de risco tradicionais não justificam completamente o aumento da DCV em pacientes com LES, uma vez que existe um risco 17 vezes maior de morte por doença cardiovascular nessa população, mesmo após controle dos fatores de risco tradicionais⁽¹¹⁾. Por isso, acredita-se que fatores relacionados ao próprio LES contribuem para o desenvolvimento da DCV^(7,9).

Apesar disso, o reconhecimento dos principais fatores de risco tradicionais ainda é de fundamental importância para uma abordagem e prevenção adequada dos eventos ateroscleróticos.

DISLIPIDEMIAS

Dislipidemia própria do LES e atividade inflamatória

A primeira evidência de dislipoproteinemia decorrente do lúpus foi sugerida na descrição do perfil lipídico de dez pacientes adolescentes em início da doença e sem uso de qualquer medicação, mas em franca atividade do quadro renal⁽¹²⁾. A melhor caracterização deste padrão de dislipoproteinemia próprio do LES ocorreu em estudo posterior, após a exclusão de todos os outros fatores que sabidamente provocam alterações no perfil de lípides, inclusive os quadros renais e uso de quaisquer medicações⁽¹³⁾. Confirmou-se que a doença promove o aumento dos níveis séricos de VLDL e de triglicírides associado a diminuição dos níveis séricos de HDL [e da apolipoproteína A-I (apoA-I)]. A atividade inflamatória da doença accentua estas alterações do perfil lipídico, uma vez que existe uma relação direta e significativa dos escores de SLEDAI com estas frações de lipoproteínas.

O acúmulo de VLDL (e consequentemente de triglicérides) ocorre em razão da diminuição de seu catabolismo, realizado ativamente pela enzima lipoproteína-lipase (LPL)^(14,15). De fato, o ensaio *in vitro* da atividade desta enzima no plasma pós-heparina demonstrou que no LES existe uma atividade da LPL significativamente menor do que normais, levando a uma menor capacidade de hidrolisar os triglicérides⁽¹⁶⁾. Desta forma, o mecanismo evidenciado é bastante semelhante ao identificado nos pacientes com diabetes *mellitus*.

Uma vez que as alterações do perfil lipídico são agravadas pela atividade de doença, fatores relacionados ao quadro inflamatório poderiam promover tais alterações. De fato, alguns mediadores da inflamação⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, particularmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^(19,20), são capazes de bloquear a atividade da lipoproteína lipase (LPL). Ao mesmo tempo, existe a interferência direta de anticorpos específicos dirigidos contra a enzima lipoproteína lipase⁽¹⁶⁾. Este mecanismo patogênico foi realmente confirmado – anticorpos anti-LPL são detectados em aproximadamente 37,8% a 47% dos pacientes com LES^(21,22) e interessantemente os títulos destes anticorpos se correlacionam significativamente com SLEDAI ($r=0,45$; $p<0,001$), anti-dsDNA ($r=0,52$; $p<0,001$), e proteína C reativa (PCR) ($r=0,55$; $p<0,001$)⁽²¹⁾. A importante associação dos anticorpos anti-LPL com os maiores níveis de PCR identificada neste estudo pode sinalizar sua participação não só na diminuição da atividade da lipoproteína lipase, mas também na progressão da lesão endotelial.

Tabela 1 – Efeito do LES e de sua atividade no perfil lipídico.

Doença	Colesterol total	HDL	LDL	Triglicérides
LES (inativo)	↓			
Atividade do LES	↓↓↓		↑↑	

Dislipidemia da corticoterapia

É importante ressaltar que os corticosteroides, amplamente utilizados no curso desta doença, sempre foram responsabilizados por qualquer alteração do perfil lipídico detectada na doença. De fato, há tempos eles são reconhecidos por promovem o aumento de todas as frações de colesterol e de triglicérides na população

normal⁽²³⁻²⁴⁾, e também em população lúpica submetida a esta terapêutica^(25,26,12).

A disparidade nos resultados dos estudos que avaliam o efeito da corticoterapia no perfil de lipoproteínas dos pacientes com LES pode ser explicada pelas variações do tempo de uso desta medicação, assim como das doses utilizadas.

A influência do tempo de seu uso em indivíduos com outras patologias detectou que um mês com altas doses de corticoide promove um aumento significativo de colesterol total e suas frações e também dos triglicérides⁽²³⁾. A importância do tempo e da dose de corticosteroídes ficou bem documentada no LES em estudo prospectivo que demonstrou que após dois meses de uso de prednisona 1-2 mg/kg/dia, promoveram-se estas alterações lipídicas quando comparadas aos níveis séricos em relação ao diagnóstico e anterior a este tratamento⁽¹²⁾. De fato, os efeitos deletérios da corticoterapia no perfil de lipídeos são totalmente dependentes da dosagem desta medicação, visto que, para cada 10 mg de aumento da dose diária de prednisona, existe um aumento correspondente de 8,9 + 3,4 mg% na dosagem de colesterol total⁽²⁷⁾.

Efeito dos antimaláricos nas dislipidemias

O efeito benéfico dos antimaláricos no perfil lipídico foi sugerido inicialmente em 1990 em pacientes com LES e artrite reumatoide que estavam em uso de hidroxicloroquina⁽²⁸⁾, e, posteriormente, por diversos estudos⁽²⁹⁻³³⁾. Numa primeira avaliação, verificou-se que haveria uma redução do colesterol total da ordem de 8,9%⁽²⁷⁾.

Posteriormente, identificou-se que o principal papel dos antimaláricos era promover um aumento dos níveis da HDL das pacientes com LES, associado ou não à prednisona⁽²⁹⁻³¹⁾, além de diminuir os níveis de colesterol total e de LDL. Neste sentido, o uso desta droga parece diminuir a síntese hepática de lipoproteínas induzida pela corticoterapia, como sugerido em alguns estudos prévios⁽²⁹⁻³¹⁾. Em estudo para verificar a via plasmática da LDL de pacientes com lúpus tratados ou não com antimaláricos, verificou-se que o difosfato de cloroquina (DFC) realiza uma *upregulation* nos receptores de LDL, promovendo uma redução significativa nos níveis de LDL⁽³⁰⁾.

A descrição deste novo mecanismo de ação do DFC enfatiza a utilidade desta droga em pacientes com LES com níveis altos de LDL, particularmente aqueles toman-

do corticosteroides⁽³⁰⁾. Além disso, redução do colesterol total e LDL por meio do aumento de sua remoção plasmática reforça o seu uso em qualquer condição clínica da doença.

Dois estudos prospectivos confirmaram o efeito hipolipemiante dos antimáláricos^(34,35), promovendo uma redução de 13,7% no níveis séricos de LDL e de 7,6% nos de colesterol total após três meses desta terapêutica⁽³⁵⁾. O benefício atingido após este período de uso é também diretamente dependente de sua dosagem⁽³⁴⁾. A maior sobrevida dos pacientes com LES em uso de antimáláricos pode ser explicada ao menos em parte por estes achados no perfil lipídico⁽³⁶⁾.

Da mesma forma, recentemente houve a definição de que as estatinas em pacientes com LES e hiperlipidemia promovem uma diminuição da mortalidade e risco cardiovascular⁽³⁷⁾, provavelmente por determinarem também a redução dos níveis de proteína C reativa⁽³⁸⁾.

Tabela 2 – Efeito da corticoterapia e dos antimáláricos no perfil lipídico.

Terapia	Colesterol total	HDL	LDL	Triglicérides
Corticosteroides	↑↑↑	↑	↑↑	↑↑↑
Antimaláricos	↓	↑	↓↓	

SÍNDROME METABÓLICA

A prevalência da SM é elevada em pacientes com LES, mas sua frequência varia de acordo com os critérios citados anteriormente para definição da SM, sendo de 16% a 38,2% em diferentes populações com LES^(7,39,40). No Brasil, cinco estudos foram realizados em diferentes partes do País e identificaram uma frequência de síndrome metabólica no LES variando entre 20% e 41,4%⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Uma dificuldade evidenciada nos trabalhos de frequência de SM no LES é exatamente a falta de uniformidade em sua definição, uma vez que existem vários critérios⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Apesar disso, é certo que sua frequência está aumentando nas mais diversas populações em consequência do aumento da prevalência da obesidade^(7,39,40). A diferença nos critérios para a identificação da SM está nos métodos para avaliar a resistência à insulina, valores de referência para obesidade (circunferência abdominal) e inclusão do tratamento medicamentoso. Recentemente, em 2009, várias instituições elaboraram um

consenso para a definição de SM, que é o *Joint Interim Statement (JIS) of International Diabetes Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity*⁽⁵¹⁾.

Existem evidências de que a terapia com glicocorticoides é um importante fator predisponente à SM, enquanto antimáláricos podem ter um efeito protetor^(7,39,40). No entanto, estas associações não são consistentes, provavelmente devido à influência da idade, da menopausa e ao viés de indicação terapêutica de todos os estudos prévios que avaliaram SM no LES^(7,39,40).

Em estudo recente, utilizando o critério JIS 2009, verificamos uma prevalência de 22,3% de síndrome metabólica em pacientes jovens com LES na pré-menopausa e identificamos que os antimáláricos diminuem a prevalência de SM, apesar do uso de corticosteroides⁽⁴⁵⁾. Interessante notar que todas as pacientes com LES e SM possuíam um aumento da circunferência abdominal, explicada pela dose cumulativa de corticosteroide. Estudos anteriores já haviam comprovado uma circunferência abdominal significativamente maior no LES em comparação com os controles^(7,39,40) e neste estudo identificamos um efeito dose-dependente da dose cumulativa de glicocorticoide sobre a prevalência de SM⁽⁴⁵⁾. Assim, o uso de corticoterapia oral parece ser mais relevante para a prevalência de SM mesmo em mulheres lúpicas na pré-menopausa, e reforçam o papel da obesidade central na patogênese da síndrome metabólica^(7,39,40,52).

Contudo, o dado mais relevante deste estudo foi identificar que os antimáláricos tiveram um efeito protetor sobre a prevalência de SM no LES⁽⁴⁵⁾, mesmo após ajuste dos demais fatores pelo *propensity score*. O mecanismo subjacente para o efeito benéfico dos antimáláricos pode estar relacionado com a melhora do perfil lipídico e da glicemia pela cloroquina no LES, promovendo redução da glicemia e aumento da sensibilidade à insulina⁽³³⁾, redução da síntese de colesterol e aumento da remoção de LDL^(29,30,35). Além disso, os antimáláricos parecem reverter o aumento da síntese hepática de lipoproteínas induzida por corticosteroides^(29,33,35). De fato, no presente estudo, o uso de cloroquina reduziu a prevalência de SM mesmo em pacientes com LES em uso de corticoide, e este benefício foi maior quanto maior a dose cumulativa de prednisona⁽⁴⁵⁾.

OBESIDADE

A obesidade é um fator de risco bem reconhecido tanto para eventos cardiovasculares no LES como para a progressão subclínica de aterosclerose (53,54). De fato, pacientes com LES e índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m² apresentam maior espessamento de carótida e formação de placa^(8,55,56) e de calcificação coronária⁽⁵⁷⁾. A corticoterapia é importante fator para o desenvolvimento de síndrome metabólica no LES, particularmente na progressão de obesidade central^(7,39,40,52). Importante notar que nos estudos de síndrome metabólica no LES realizados no Brasil, a obesidade é um dos principais componentes para seu desenvolvimento⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾. Neste sentido, a redução de peso deve ser sempre estimulada para evitar a progressão da aterosclerose⁽⁵⁴⁾.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES

Ambos os fatores tradicionais apresentam importante relação com a progressão de aterosclerose na doença e devem ser adequadamente abordados no acompanhamento dos pacientes.

A hipertensão arterial definida como sistólica > 140 mmHg e diastólica > 90 mmHg é importante fator independente para o aumento das taxas de eventos cardiovasculares na doença^(53,58-60) além de estar associado a disfunção endotelial e rigidez vascular⁽⁶¹⁻⁶³⁾, espessamento e formação de placas em carótidas⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, e de calcificação coronária^(57,67).

Por sua vez, o diabetes mellitus também está associado a eventos ateroscleróticos^(53,68) e recentemente foi identificado um risco 60 vezes maior na progressão de espessamento de carótidas quando da presença de DM nos pacientes com LES⁽⁶⁹⁾. Além disso, está independentemente relacionado com calcificação de coronárias^(57,70).

ESCORES DE RISCO

Os escores de risco de Framingham e o *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) são amplamente utilizados em outras populações no sentido de predizer o risco cardiovascular a longo prazo. Entretanto, ainda são questionados quanto a suas aplicabilidades na doença⁽⁷¹⁾, uma vez que não foi totalmente indicativo para o LES⁽⁷²⁾.

Por isso, existe a sugestão de que a pontuação do escore de risco de Framingham seja multiplicada por dois, numa tentativa de se corrigir e de se aproximar a condição de risco cardiovascular dos pacientes com LES⁽⁷³⁾.

Este dado reforça a importância dos fatores de risco tradicionais na avaliação dos pacientes com lúpus e destaca a necessidade de detecção e abordagem precoce para aumentar sua sobrevida.

Ao mesmo tempo, confirma a impressão de que a doença *per se* é condição de risco para eventos cardiovasculares, como atualmente recomendado pelo American Heart Association⁽⁷⁴⁾, e assim deve ser vista por todos os reumatologistas.

REFERÊNCIAS

- Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976;60:221-5.
- Elliot JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:481-94.
- Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swanton J, Isenberg DA, Gordon C, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. Arthritis Rheum. 2006;55(6):892-9.
- Haque S, Mirjafari H, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Lipidol. 2008;19:338-43.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1999;26:2137-43.
- Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26:257-78.
- Parker B, Bruce IN. The metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin N Am. 2010;36:81-97.
- Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. J Clin Rheumatol. 2009;15:111-6.
- Bruce IN. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2005;44:1492-1502.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto risk factor study. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3159-67.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in syste-

- mic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10): 2331-7.
12. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1988;31:859-63.
 13. Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemas in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 1997;6:533-9.
 14. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:503-19.
 15. Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Med Clin North Am.* 1994;78:1-20.
 16. Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JA, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5): 1033-40.
 17. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin-1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol.* 1985;135:3969-71.
 18. Rosenzweig IB, Wiebe DA, Borden EC, Storer B, Shrager ES. Plasma lipoprotein changes in humans induced by beta interferon. *Atherosclerosis.* 1987;67:261-7.
 19. Chung CP, Oeser A, Solus J, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1849-54.
 20. Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegård J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(9):2533-40.
 21. De Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3610-5.
 22. Reichlin M, Fesmine J, Quintero-del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2957-63.
 23. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism.* 1984;33:521-6.
 24. Ettinger WH, Hazzard WR. Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men. *Metabolism.* 1988;37:1055-8.
 25. Ettinger WH, Hazzard WR. Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:425-8.
 26. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effects of corticosteroids. *Am J Med.* 1987;83: 503-8.
 27. Petri M, Lakata C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med.* 1994;96:254-9.
 28. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Tumbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med.* 1990;89:322-6.
 29. Borba E, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001;28: 780-5.
 30. Sachet JC, Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhao RC. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus.* 2007;16:273-8.
 31. Hodis H, Quismorio FJ, Wickham E, Blankenhorn D. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:661-5.
 32. Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Yuen K, Hallett D, Bruce I. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol.* 1999;26:325-30.
 33. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamshtta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-8.
 34. Kavanaugh A, Adams-Huet B, Jain R, Denke M, McFarlin J. Hydroxychloroquine effects on lipoprotein profiles (the HELP trial): a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 1997;3:3-8.
 35. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus.* 2012; 21(11):1178-82.
 36. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, Brenol JC, Chacón-Díaz R, Neira OJ, Berbotto GA, De La Torre IG, Acevedo-Vázquez EM, Massardo L, Barile-Fabris LA, Caeiro F, Silveira LH, Sato EI, Buliubasich S, Alarcón GS, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (Gladel). Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):855-62.

37. Yu HH, Chen PC, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Lin YT, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2015; 243(1):11-8.
38. Sahebkar A, Rathouska J, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P. Statin impact on disease activity and c-reactive protein concentrations in systemic lupus erythematosus patients: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2015 Dec 30. pii: S1568-9972(15)00264-5. doi:10.1016/j.autrev.2015.12.007.
39. Parker B, Bruce I. SLE and metabolic syndrome. *Lupus*. 2013 Oct;22(12):1259-66.
40. Sidiropoulos PI, Karvounaris AS, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:207.
41. Azevedo GZ, Gadelha RG, Vilar MJ. Metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: lower prevalence in Brazil than in the USA. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1542.
42. Lozovoy MA, Simão AN, Hohmann MS, Simão TN, Barbosa DS, Morimoto HK, et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. *Lupus*. 2011;20(13):1356-64.
43. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus*. 2010; 19(7):803-9.
44. Medeiros MM, Xavier de Oliveira IM, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int*. 2015 Jul 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26149124.
45. Muniz LF, Pereira RM, Silva TF, Bonfa E, Borba EF. Impact of therapy on metabolic syndrome in young adult premenopausal female lupus patients: Beneficial effect of antimalarial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1255-62. doi:10.1002/acr.22593.
46. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15: 539-53.
47. BalKau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5): 442-3.
48. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17):2735-52.
49. 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(19):2486-97.
50. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5):469-80.
51. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task-Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
52. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimes J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez-del-Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*. 2008;17:849-59.
53. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2010;62:881-7.
54. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients at apparent low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2177. doi:10.1097/MD.0000000000002177.
55. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoine SP, Yow E, Evans GW, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1496-507.
56. Souza AW, Hatta FS, Miranda F Jr, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythemato-

- sus: frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Med J.* 2005;123:137-42.
57. Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol.* 2008;35:1300-6.
 58. Ballocca F, D'Ascenzo F, Moretti C, Omedè P, Cerrato E, Barbero U, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Preven Cardiol.* 2015;22(11):1435-41.
 59. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 2012;21:452-9.
 60. Bertoli AM, Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, Edberg JC, Petri M, et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus.* 2009;18:958-65.
 61. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation.* 2004;110:399-404.
 62. Cypiene A, Kovaite M, Venalis A, Dadoniene J, Rugiene R, Petrusioniene Z, et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:522-9.
 63. Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, Chauveheid MP, Zennaro MC, Tubach F, et al. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e94511.
 64. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1071-7.
 65. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:151-9.
 66. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, et al. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in Chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol.* 2009;15:111-6.
 67. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3168-75.
 68. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176:708-19.
 69. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:130-9.
 70. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35:1789-94.
 71. Tseliou K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Rheumatol.* 2016;43(1):54-65.
 72. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:562-9.
 73. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Adjusted Framingham risk factor scoring for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl 10):2262.
 74. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation.* 2011;123:1243-62.

Cite este artigo como: Borba EF. Risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(4):13-9.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Doença cardiovascular e espondilite anquilosante

Maria Roberta Melo Pereira Soares⁽¹⁾, Marcelo de Medeiros Pinheiro⁽²⁾

1. Mestre em Reumatologia pela Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)
2. Assistente-doutor e Chefe do Setor de Espondiloartrites da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM)

E-mail para contato:

mpinheiro@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O envolvimento cardíaco é uma das manifestações clínicas observadas em pacientes com espondilite anquilosante (EA) e, em geral, decorre do próprio processo inflamatório crônico e esclerosante, embora não seja atribuída diretamente ao conceito das espondiloartrites (EpA). Tradicionalmente, o reconhecimento clínico do problema é tardio e a chance aumenta com o envelhecimento e o maior tempo de doença. A prevalência do envolvimento do coração na EA varia de 6% a 50% e está relacionada ao tipo de metodologia utilizada para investigação, bem como ao perfil clínico de cada coorte estudada^(1,2). No Brasil, o Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE) encontrou prevalência de 3% em pouco mais de 960 pacientes com EA⁽³⁾. No entanto, é importante ressaltar que a frequência relatada foi de doença cardíaca sintomática e com diagnóstico firmado.

Pode comprometer os três compartimentos do coração: endocárdio, miocárdio e pericárdio, bem como pode envolver os vasos da base, em especial a aorta ascendente. Mais recentemente, têm sido descritos outros achados relacionados às doenças cardiovasculares (DCV) propriamente ditas, especialmente a doença coronariana aterosclerótica, mas também maior taxa de obesidade e síndrome metabólica (SMet) nesses pacientes.

COMPROMETIMENTO DO ENDOCÁRDIO, DOENÇA OROVALVAR, ARCO AÓRTICO E DISTÚRBIOS DE CONDUÇÃO

As lesões orovalvares, principalmente aórticas, são complicações classicamente associadas à EA. De modo geral, o espessamento orovalvar é mais encontrado em pacien-

tes com EA do que controles saudáveis e com significante correlação com o tempo de doença^(4,5). Os tipos de acometimento mais comuns são insuficiência aórtica e mitral, ectasia do arco aórtico, espessamento valvar, e mais raramente, aortite e aneurisma da aorta⁽⁶⁾.

Envolve principalmente o arco aórtico, mas também pode acometer estruturas subaórticas, como a membrana do septo interventricular e, por conseguinte, ocasionar distúrbios de condução. Da mesma forma, a base do folheto mitral pode ser comprometida causando regurgitação. A aortite espondilitica é semelhante à sifilítica, com achados histopatológicos de destruição focal da camada média, espessamento da íntima e adventícia e obstrução vascular⁽⁷⁾. De modo geral, o diagnóstico de aortite é raro e sua real prevalência é desconhecida, variando de 7-10%, na década de 1970, a 16-20%, nos dias atuais, especialmente pela melhor sensibilidade das ferramentas de diagnóstico⁽¹⁾.

Roldan *et al.*, ao avaliarem a frequência de alterações do arco aórtico e estruturas subvalvares, por meio do ecocardiograma transesofágico, observaram 82% de lesões em pacientes com EA e 27% dos controles ($p<0,001$). Após seguimento de pouco mais de três anos, verificaram novas alterações em 24%, piora em 12% e regressão em 20%. Cerca de 20% dos pacientes e 3% dos controles evoluíram com insuficiência cardíaca, troca valvar, síncope e óbito⁽⁸⁾.

Diversos distúrbios de condução foram descritos em pacientes com EA, especialmente na região do feixe de His. A prevalência varia de 3% a 12% e parecem estar relacionados com a presença do HLA-B27. A maioria dos pacientes é pouco sintomática e as alterações são, na maioria das vezes, detectadas apenas com o eletrocardiograma (ECG)^(1,9). Em um estudo com 88 pacientes com EA e 31 contro-

les saudáveis foram encontradas três alterações pelo ECG, como o bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro grau, bloqueio de ramo direito e defeitos de condução intraventricular⁽⁴⁾. O'Neill encontrou doença cardíaca em 29% de sua amostra de 24 pacientes, e quase 50% das alterações foram relacionadas aos distúrbios de condução⁽¹⁰⁾. Por outro lado, Brunner *et al.* avaliaram as alterações cardíacas em 100 homens com EA e as compararam com os dados da literatura de pessoas saudáveis. Os distúrbios de condução foram encontrados em 5% dos pacientes, mas em pessoas normais a prevalência foi de 12,1% ($p=0,03$). A única alteração significativa foi a disfunção diastólica ($p<0,0001$)⁽¹¹⁾.

A associação entre o envolvimento cardíaco e a positividade para o HLA-B27 é significativa na grande maioria dos estudos. Sendo assim, acredita-se no conceito de síndrome cardíaca associada ao HLA-B27, na qual existe a concomitância com achados de insuficiência aórtica e distúrbios de condução. Em uma população de 223 homens com marca-passos implantados, Bergfeldt *et al.* encontraram prevalência de EA e positividade para o HLA-B27 em 8,5% dos pacientes, maior que a prevalência da EA em caucasianos (0,5% a 1%)^(9,12). Em outro estudo dos mesmos autores, 91 pacientes com insuficiência aórtica foram avaliados e observou-se associação com EA em 15-20% dos indivíduos⁽¹³⁾.

COMPROMETIMENTO DO PERICÁRDIO E MIOCÁRDIO

Diferentemente do observado em pacientes com artrite reumatoide (AR) ou lúpus eritematoso sistêmico (LES), o pericárdio é pouco acometido na EA.

O envolvimento do miocárdio tem sido relatado nas últimas décadas, principalmente a disfunção diastólica (DD) do ventrículo esquerdo (VE), mas também a doença isquémica e a disfunção autonômica, embora com prevalência e fisiopatologia não muito bem definidas^(14,15).

Partindo da premissa de que a EA é uma doença inflamatória sistêmica, com evolução crônica, especula-se que possa haver maior acúmulo de colágeno no miocárdio, promovendo maior risco de dano cardíaco esclerosante e fibrótico, como outrora descrito para o arco e valva aórtica⁽¹⁶⁾. Existe um único estudo que investigou essa hipótese por meio de avaliação de necropsia do tecido miocárdico em 28 pacientes com EA, mostrando leve e difuso aumento do tecido conjuntivo intersticial, principalmente de fibras reticulínicas, com diferença significativa quando comparado aos controles ($p=0,0001$)⁽²⁾. Além disso, outros

mecanismos concomitantes também são postulados, como a amiloidose, a insuficiência aórtica, os distúrbios de condução, a doença da valva mitral e a pericardite^(1,9).

Em geral, a DD do VE é leve e assintomática, mas podem ocorrer casos mais graves com disfunção sistólica do VE^(2,17). O VE tem sido bem estudado por meio de diversos métodos ecocardiográficos, mas com resultados conflitantes. Em sua forma avançada, a DD causa sintomas semelhantes à disfunção sistólica e estudos sugerem um aumento da mortalidade cardiovascular e por todas as causas nesses pacientes^(18,19).

Caliskan *et al.* avaliaram a função do VE por meio de ecocardiograma (ECO) tradicional e tecidual e encontraram parâmetros de DD (TRIV e TD) no grupo de pacientes com EA e significativamente diferentes dos controles. Mas com relação às medidas dos diâmetros diastólicos e sistólicos, FE e massa do VE, não houve diferença⁽²⁰⁾. Yldirir *et al.*, ao avaliarem 88 pacientes com EA e 31 saudáveis, mostraram diferença significativa da DD (E/A, TRIV e TD) do VE, sobretudo naqueles HLA-B27 positivos⁽⁴⁾. Crowley *et al.* encontraram 20% de DD VE ecocardiográfica em 59 pacientes com EA, sem sintomas cardíacos. Não houve correlação significativa com a idade, gravidade e duração da doença ou a presença de outras manifestações extra-articulares⁽¹⁷⁾. Jimenez-Balderas *et al.*, ao avaliarem 51 pacientes com EA e 30 controles saudáveis, por meio do ECO bidimensional, verificaram elevada frequência de cardiomiopatia, dos quais 32,2% em pacientes com início na fase adulta e 25% no início juvenil ($p=0,01$)⁽²¹⁾. Em outro estudo usando angiografia nuclear associado ao ECO tradicional e modo-M, a função global do VE foi diferente dos controles saudáveis apenas na angiografia, corroborando com a hipótese de que a metodologia de investigação influencia os resultados⁽²²⁾.

Em contrapartida, So-Hee Park *et al.* não encontraram diferença significativa na disfunção sistólica ou diastólica do VE entre 70 pacientes e 25 controles saudáveis após realização de ECO transtorácico e transesofágico⁽⁵⁾, assim como o estudo ecocardiográfico de Okan *et al.* No entanto, ao utilizarem técnicas mais sensíveis, como índice de desempenho miocárdico (IPM) e o Doppler pulsado e tecidual, mostraram maior prevalência de DD do VE em pacientes do que em controles ($p=0,02$), mesmo após ajustes para a idade⁽²³⁾. Vale a pena ressaltar que eles usaram, apenas, um parâmetro para definição de DD por cada método ($E/A < 1$ ou $TRIV < 100ms$) e não os parâmetros recomendados pelas últimas diretrizes (E/A, TD, E/E' e TRIV).

A mais recente metanálise sobre a DD do VE em pacientes com EA evidencia que existe maior prevalência (de 9% a 45%) e risco para esse evento e os principais achados ecocardiográficos são a pior razão E/A, o prolongamento do tempo de deceleração e do tempo de relaxamento isovolumétrico. Além disso, os autores sugerem que a combinação desses três parâmetros poderia ser usada para a melhor definição da DD nesse cenário⁽²⁴⁾.

Por outro lado, a função do ventrículo direito (VD) foi pouco avaliada em pacientes com EA^(23,25). Karoli *et al.* mostraram elevada frequência de hipertensão pulmonar (71%), avaliadas por ECO, em 55 pacientes com EA, bem como de hipertrofia ou dilatação do VD em quase 50% e 35% deles, respectivamente⁽²⁵⁾.

Mais recentemente, estudos com ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes com EA têm mostrado incremento do depósito de colágeno no miocárdio, provavelmente decorrente do próprio processo inflamatório crônico. A remodelação do colágeno e a fibrose do miocárdio parecem estar associadas com o desenvolvimento da DD e, provavelmente, o tratamento precoce poderia evitar a evolução para a dilatação miocárdica^(26,27).

Soares MRMP *et al.*, ao estudarem 50 pacientes com EA, por meio de RMC e ECO, não encontraram maior comprometimento cardíaco, seja fibrose ou edema miocárdico, alteração da função e comprometimento valvar, assim como não apresentam diferença significativa nos fatores de risco tradicionais (níveis de LDL-c, HDL-c, glicemia, ácido úrico e na prevalência de SMet) nem dos parâmetros de aterosclerose subclínica de grandes artérias, como o espessamento mediointimal (EMI), velocidade de onda de pulso (VOP) e o índice de incremento (Aix), quando comparados ao grupo controle, pareado para idade, sexo e IMC⁽²⁸⁾.

Outros marcadores laboratoriais de disfunção miocárdica, sistólica ou diastólica também poderiam ser usados para a melhor avaliação cardíaca de pacientes com EA. No entanto, alguns autores ressaltam que o BNP deve ser interpretado com cautela em pacientes com EA em atividade, uma vez que ele pode refletir a atividade do processo inflamatório. Moraes *et al.*, ao estudarem o comportamento do NT-proBNP em 45 pacientes com EA, sem antecedente de DCV, antes e após o uso dos bloqueadores do TNF, verificaram que, diferentemente do esperado, esse marcador se associou com atividade da doença, resposta ao tratamento e marcadores inflamatórios e não com disfunção miocárdica avaliada pelo ecocardiograma⁽²⁹⁾.

FATORES DE RISCO TRADICIONAIS

O real impacto dos fatores de risco tradicionais para as DCV em pacientes com EA é bastante controverso na literatura. Recentemente, Castañeda *et al.*, em grande coorte espanhola com mais de 700 pacientes com EA e acompanhada por dez anos, mostraram que, apesar da DCV estar presente em cerca de 8% da amostra, os fatores de risco clássicos não se associaram significantemente com o maior risco e, portanto, não foram suficientemente consistentes para explicar a maior morbidade cardiovascular desses indivíduos ($OR=1,77$; IC95% 0,96-3,27; $p=0,07$)⁽³⁰⁾.

A dislipidemia e o perfil pró-aterogênico também não são costumeiramente encontrados em pacientes com EA^(28,31), enfatizando que outros fatores devam estar envolvidos com o maior risco de morte por DCV. Em geral, esses pacientes apresentam menor concentração plasmática do colesterol total e LDL, bem como dos triglicérides.

ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA

Considerando que a EA e a aterosclerose compartilham a inflamação crônica em seus mecanismos fisiopatológicos⁽⁵³⁾, desde os estágios mais precoces da agressão ao endotélio até a ruptura da placa e subsequente trombose^(32,33), é de se esperar que a doença aterosclerótica, sobretudo a isquêmica, poderia ter prevalência aumentada nesses pacientes, como em outras doenças reumáticas inflamatórias crônicas, incluindo o LES e a AR. No entanto, a associação entre a EA, inflamação e aterosclerose ainda é controversa.

Há incremento de 1,5 vez da mortalidade em pacientes com EA quando comparados com a população geral, principalmente atribuída às DCV⁽³⁴⁻³⁷⁾. No entanto, o grande enigma observado nesses pacientes é que os marcadores de aterosclerose subclínica e da função endotelial não são tão alterados e também não se mostraram suficientemente robustos para identificar aqueles com maior chance de DCV ou úteis para a estratificação de risco.

Diversos estudos têm demonstrado a associação independente entre o EMI das carótidas e a incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, tornando a medida uma ferramenta valiosa na avaliação da aterosclerose e também do risco cardiovascular⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. No entanto, esses resultados são bastante controversos em pacientes com EA⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Um estudo com 54 pacientes e 31 controles saudáveis avaliou o EMI das artérias carótidas e a dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial por meio da ultrassonografia. Não houve diferença significativa do EMI

entre os grupos. Contudo, a dilatação mediada pelo fluxo da braquial foi significativamente menor nos pacientes com EA⁽⁴⁴⁾. Diferentemente, Gonzalez-Juanatey *et al.* encontraram maior EMI das carótidas em 64 pacientes com EA ($p=0,01$), além de maior número de placas ($p=0,03$), quando comparados aos controles⁽⁴⁵⁾. Hamdi *et al.* também descreveram maior EMI da carótida em 60 pacientes com EA quando comparados com 60 controles ($p=0,001$), bem como associação com a atividade da doença, mobilidade e função, mas não com o quadro periférico, presença do HLA-B27 ou concentração do colesterol⁽⁴⁶⁾. No Brasil, dois estudos recentes não encontraram maior prevalência de aterosclerose subclínica nem de dislipidemia, incluindo o perfil pró-aterogênico da LDL, em pacientes com EA quando comparados ao grupo controle^(28,31), enquanto o terceiro verificou maior EMI, especialmente naqueles mais velhos e com maior tempo de doença, mas sem relação com a atividade da doença. Importante ressaltar que o estudo de Skare incluiu pacientes com espondiloartrites e não só aqueles com EA⁽⁴⁷⁾. Esses resultados são controversos, mas recente metanálise afirma que os pacientes com EA não têm maior chance de aterosclerose subclínica do que os controles saudáveis⁽⁴⁸⁾.

Além da medida ultrassonográfica do EMI das carótidas, medidas de rigidez arterial, como a velocidade da onda pulsátil da aorta (VOP) e o índice de incremento (AIx), são utilizadas para a avaliação não invasiva da doença aterosclerótica subclínica. No entanto, mais uma vez, os resultados são divergentes e a maioria aponta para a ausência de danos em grandes artérias⁽²⁸⁾.

SÍNDROME METABÓLICA

A SMet tem relevância ímpar no contexto da aterosclerose e também está associada a diversas doenças reumáticas autoimunes, como LES, AR e artrite psoriásica^(49,50). Outra particularidade observada em pacientes com EA é que, tradicionalmente, eles são magros e com menor frequência de SMet. No entanto, mais recentemente, foi descrita maior prevalência dessa condição, de acordo com o critério NCEP/ATPIII (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III), em 24 pacientes com EA (45,8% vs. 10,5% dos controles; $p<0,001$)^(49,51). Um achado semelhante foi verificado por Sidiropoulos *et al.*, ao estudarem 63 pacientes que recebiam terapia anti-TNF (34,9% vs. 19% dos controles; $p<0,05$), bem como associação significante e direta com o BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)⁽⁵²⁾. Esse incremento

do risco foi demonstrado em recente metanálise ($RR = 2,13$; IC 95% 1,48-3,06)⁽⁵³⁾.

Assim como a SMet, a influência do índice de massa corpórea (IMC) foi estudada em 461 pacientes com espondiloartrite axial e foi encontrada taxa similar de sobrepeso e obesidade entre pacientes e controles (37% vs. 43% e 22% vs. 15%, respectivamente) em uma coorte da população da Holanda. Além disso, esses achados relacionados ao IMC se associaram significantemente com maior atividade da doença e pior função e qualidade de vida⁽⁵⁴⁾.

INCOMPETÊNCIA CRONOTRÓPICA

Klemz *et al.* avaliaram recentemente a utilidade do teste ergométrico (TE) em pacientes com artrite reumatoide (n=103), espondilite anquilosante (n=57) e lúpus eritematoso sistêmico (n=42), sem sintomas cardiovasculares, comparados com 231 indivíduos saudáveis pareados para sexo, idade e IMC, antes de iniciar um programa de exercícios físicos supervisionados. Eles observaram que o grupo de pacientes apresentou显著mente maior número de alterações do TE (26,3% a 57,3%) em relação aos controles (3,6% a 9%), sobretudo o comportamento hipertensivo ao exercício, maior frequência cardíaca em repouso com prejuízo da recuperação no primeiro minuto, menor consumo de oxigênio e incompetência crono-trópica (Inc-C) ($p<0,001$)⁽⁵⁵⁾.

Considerando todas as três doenças estudadas, a doença, *per se*, foi a principal variável implicada com incremento significativo da chance de alterações do TE, após ajustes estatísticos para idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. A idade ($p=0,008$) e a presença de HAS foram os fatores de risco associados com alguma alteração do TE em pacientes com EA. Além disso, quando a Inc-C foi usada como variável dependente, foi verificado que cada incremento de uma unidade do ASDAS-VHS teve tendência a maior associação com Inc-C ($OR = 2,73$; IC95% 0,93-8,0; $p=0,067$) em pacientes com EA.

Dessa forma, esses resultados ressaltam a importância de se fazer o TE como ferramenta de rastreamento para a avaliação de DCV antes da prescrição de exercícios físicos supervisionados, mesmo em pacientes sem sintomas cardiovasculares⁽⁵⁵⁾.

Stojanovich cita que vários estudos mostraram diferenças no controle do sistema nervoso autônomo (SNA) em pacientes com EA quando comparados aos controles saudáveis, sendo uma delas a frequência cardíaca, que

permaneceu mais elevada no primeiro grupo, essencialmente naqueles com maior atividade de doença, embora com patogênese também não muito bem esclarecida⁽⁵⁶⁾. Esses achados alertam para a necessidade de uma prescrição mais cuidadosa para pacientes com doenças reumáticas inflamatórias, particularmente no que diz respeito aos efeitos farmacológicos sobre o SNA, uma vez que o aumento do tônus simpático está relacionado com arritmias ventriculares e morte súbita⁽⁵⁷⁾.

MORTALIDADE

Algumas doenças inflamatórias crônicas, tais como o LES e a AR, têm maior risco de DCV, assim como maior taxa de mortalidade^(58,59). Essa chance é parcialmente explicada pelos fatores de risco tradicionais, mas também pela própria atividade da doença, independentemente da idade e do uso de glicocorticosteroides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Assim, o processo inflamatório, *per se*, também está envolvido com a aterogênese. No entanto, alguns autores têm ressaltado que isso não deveria ser extrapolado para pacientes com EA, uma vez que os achados são contraditórios com relação à atherosclerose subclínica de grandes artérias, incluindo carótidas e aorta^(51,60,61).

Por outro lado, diversos estudos têm mostrado maior taxa de mortalidade geral e por DCV em pacientes com EA⁽³⁴⁻³⁷⁾. Recente metanálise mostrou risco aumentado (RR = 1,38; 95% CI 1,16-1,65)⁽⁵³⁾. Exarchou *et al.*, analisando uma coorte populacional sueca com 8.600 pacientes com EA e mais de 40 mil indivíduos da população geral, pareados para idade e sexo, e seguimento de 2006 a 2012, verificaram incremento significativo da mortalidade em homens (HR = 1,53; IC 95% 1,36-1,72) e mulheres (HR = 1,83; IC 95% 1,5-2,22)⁽⁶²⁾. No Canadá, Haroon *et al.*, estudando uma coorte com mais de 21 pacientes com EA e mais de 86 mil indivíduos da população geral, pareados para sexo e idade, também encontraram maior risco de morte por causas vasculares em homens (HR = 1,46; IC95% 1,13-1,87), mas não em mulheres (HR = 1,24; IC95% 0,92-1,67) e, curiosamente, mostraram que os AINEs desempenharam efeito protetor⁽⁶³⁾. E Gunnstein-Bakland *et al.*, analisando uma coorte de 677 pacientes com EA, acompanhados de 1977 a 2000, mostraram que 14,5% morreram, principalmente por causas cardiovasculares (40%), incluindo doença coronariana, orovalvar, aneurisma de aorta, distúrbios de condução e cardiomiopatia, seguidas por malignidades (27%) e doenças infecciosas

(23%). Os principais aspectos clínicos associados com a menor sobrevida foram a atividade de doença e, mais uma vez, o não uso de AINEs⁽⁶⁴⁾. Para estimar o risco de doença cardiovascular e cerebrovascular na EA, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo do banco de dados da população de Quebec e os autores mostraram risco aumentado de doença valvar aórtica, isquemia cardíaca e cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e maior risco de hospitalização⁽⁶⁵⁾. Dessa forma, a EA pode estar associada diretamente ao maior risco de DCV, embora alguns estudos com o uso de bloqueadores do TNF tenham mostrado melhora da função endotelial em pacientes com AR, EA e AP^(66,67).

No entanto, o grande questionamento atual é por qual causa cardiovascular específica esses pacientes morrem, uma vez que os estudos são controversos em demonstrar achados relacionados com o comprometimento cardíaco ou de grandes artérias, bem como de fatores de risco tradicionais, incluindo dislipidemia e resistência periférica à insulina, e de parâmetros relacionados com a atherosclerose subclínica, após ajustes para os fatores de confusão. Além disso, é importante ressaltar que a frequência e a relevância desses achados são muito importantes para a estratificação de risco em pacientes com EA, bem como a orientação para a definição para a melhor metodologia a ser usada como ferramenta de rastreamento e monitoramento ao longo do tempo.

Além disso, tem sido especulada uma associação entre a positividade do HLA-B27 e a mortalidade mais precoce desses indivíduos, visto que o principal estudo epidemiológico norte-americano (NHANES III) mostrou menor frequência do alelo (3,6%) naqueles com mais de 50 anos de idade quando comparados aos mais jovens (6,1%)⁽⁶⁸⁾.

De qualquer forma, a detecção precoce do risco cardiovascular e de disfunção cardíaca pode minimizar o impacto das doenças cardiovasculares sobre a morbimortalidade de pacientes com EA. Assim, a busca por novos marcadores não invasivos de atherosclerose subclínica, disfunção miocárdica, doença orovalvar e por problemas de condução elétrica, precisam ser mais bem explorados e com duas finalidades principais. A primeira, explicar a maior mortalidade cardiovascular nesses pacientes; a segunda, tentar mitigar o impacto das DCV sobre a maior mortalidade desses pacientes, por meio do diagnóstico precoce e instituição de medidas preventivas eficazes.

Como perspectivas, estudos prospectivos e com maior tamanho amostral, bem como com a realização de exames complementares mais modernos, como escoré de cálcio coronário pela tomografia e exames sob estresse, como cintilografia do miocárdio com Tc99m (MIBI) ou com TL-201, são necessários para melhor elucidação desse importante problema e estabelecer uma recomendação final de diagnóstico e conduta.

Assim, fatores de risco tradicionais e a investigação não invasiva do coração, das grandes artérias e do perfil lipídico não conseguiram explicar a maior prevalência de doenças ateroscleróticas e o incremento da taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes com EA. Ademais, nenhum estudo controlado foi realizado para demonstrar o papel de medidas de prevenção primária, como modificações de hábitos de vida, ou secundária, incluindo aspirina e estatinas, nesses pacientes, a fim de reduzir o risco de morte por DCV. E, por fim, embora a EA *per se* seja uma doença inflamatória crônica sistêmica, ela não parece explicar a maior taxa de mortalidade cardiovascular observada em estudos epidemiológicos⁽³⁴⁻³⁷⁾.

REFERÊNCIAS

1. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(Suppl28): S11-5.
2. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic and histopathological study. *Lancet*. 1987;1:995-8.
3. Rodrigues CE, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritides: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):379-83.
4. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2002;21(2):129-34.
5. Park SH, Sohn IS, Joe BH, Hwang HJ, Park CB, Jin ES, et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: a transesophageal echocardiography study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20(1):30-6.
6. Lassalle C, Lonchampt MF, Puechal X, et al. Thoraco-abdominal aortitis in ankylosing spondylitis: a case report and review of literature. *J Mal Vasc*. 2011;36:200-8.
7. Roberts WC, Bulkley BH, Morrow AG. Pathologic anatomy of cardiac valve replacement. A study of 224 necropsy patients. *Progr Cardiovasc Dis*. 1973;15:539.
8. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, Qualls CR, Crawford MH. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1397-404.
9. Bergfeldt L, Vallin H, Edhag O. Complete heart block in HLA-B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Br Heart J*. 1984;51:184-8.
10. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(5):652-4.
11. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol*. 2006;25(1):24-9.
12. Bergfeldt L. HLA-B27-Associated Cardiac Disease. Review. *Ann Int Med*. 1997;127(8):621-9.
13. Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, Möller E, Edhag O. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med*. 1988;85(1):12-8.
14. Kaya EB, Okutucu S, Aksoy H, Karakulak UN, Tulumen E, Ozdemir O, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99(12):803-8.
15. Borman P, Gokoglu F, Kocaoglu S, Yorgancioglu ZR. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1267-73.
16. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, Ianni BM, Bonfá ES, Mady C. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail*. 2003;9(4):311-7.
17. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald Oliver, Bresnihan B, et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosihg spondylitis. *Am J Cardiol*. 1993;71:1337-40.
18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *J Am Med Assoc*. 2003;289(2):194-202.
19. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105(16):1928-33.
20. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Yilmaz S, Gursoy Y, Yildirim A, et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):306-12.

21. Jiménez-Balderas FJ, García-Rubi D, Pérez-Hinojosa S, Arellano J, Yáñez P, Sanchez ML, et al. Two-dimensional echo Doppler findings in juvenile and adult onset ankylosing spondylitis with long-term disease. *Angiology*. 2001; 52(8):543-8.
22. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(2):227-32.
23. Okan T, Sari I, Akar S, Cece H, Goldeli O, Guneri S, et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography*. 2008;25(1):47-56.
24. Heslinga SC, van Dongen CJ, Konings TC, Peters MJ, Van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):14-9.
25. Karoli NA, Rebrov AP. Pulmonary hypertension, involvement of the right and left cardiac parts in patients with ankylosing spondylarthritis. *Klin Med (Mosk)*. 2004;82(10): 31-4.
26. Illes L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Card*. 2008;52(19):1574-80.
27. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. II Guidelines on cardiovascular magnetic resonance and computed tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
28. Soares MRMP, Pinheiro MM, Fernandes F, Ciconelli RM. Avaliação metabólica, inflamatória e da função cardíaca em pacientes com espondilite anquilosante. Tese de mestrado apresentada à Universidade Federal de São Paulo, 2012.
29. Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, Lanza AC, Silva CA, Bonfá E. NT-proBNP levels may be influenced by inflammation in active ankylosing spondylitis receiving TNF blockers: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):879-83.
30. Castañeda S, Martin-Martinez MA, González-Juanatey C, Llorca J, García-Yébenes MJ, Pérez-Vicente S, et al., CARMA Project Collaborative Group. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):618-26.
31. Ceccon FT, Azevedo VF, Engelhorn CA, Abdalla DS, Faulin TE, Guarita-Souza LC, Pecoits-Filho R, Faria-Neto JR. Evaluation of sub-clinical atherosclerosis and plasma levels of minimally modified LDL in patients with ankylosing spondylitis and its correlation with disease activity. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(6):470-5.
32. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
33. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:803-15.
34. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S80-4.
35. Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med*. 1977;297:572-6.
36. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:174-6.
37. Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol*. 1981;8:86-90.
38. Torres FS, Moreira CM, Vianna FF, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(3):167-71.
39. Freitas P, Piccinato CE, Martins WP, Mauad Filho F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras*. 2008;7:298-307.
40. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007;49(6):1202-6.
41. Cece H, Yazgan P, Karakas E, Karakas O, Demirkol A, Toru I, et al. Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med*. 2011;34(4):E225.
42. Bodnár N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Némethné ZG, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):723-9.
43. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Signs of accelerated pre-clinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):161-6.
44. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):283-6.
45. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6): 358-65.

46. Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I, Ghannouchi MM, Haouel M, Ladeb MF, et al. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(2):322-6.
47. Skare TL, Verceze GC, Oliveira AA, Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(2):100-5.
48. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Konsta M, Delicha EM, Kitas GD, et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: New data and meta-analysis of published studies. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2098-105.
49. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):415-9.
50. Raychaudhuri SP. Comorbidities of psoriatic arthritis – metabolic syndrome and prevention: a report from the GRA-PPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012;39(2):437-40.
51. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, Montagna GL. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:710-4.
52. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF-alpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):292-8.
53. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):557-63.
54. Maas F, Arends S, van der Veer E, Wink F, Efde M, Bootsma H, et al. Obesity is common in axial spondyloarthritis and is associated with poor clinical outcome. *J Rheumatol.* 2016;43(2):383-7.
55. Klemz BNC, Reis-Neto ET, Jennings F, Siqueira US, Klemz FK, Pinheiro HHC, Sato EI, Natour J, Szeinfeld VL, Pinheiro MM. The relevance of performing exercise test before starting supervised physical exercise in asymptomatic cardiovascular patients with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2016 (in press).
56. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569-72.
57. Cutolo M, Straub RH. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):223-8.
58. Davis JM 3rd, Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Therneau TM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:820-30.
59. Bruce IN. 'Not only... but also': Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2005;44:1492-502.
60. Choe JY, Lee MY, Rheem I, Rhee MY, Park SH, Kim SK. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine.* 2008;75(5):548-53.
61. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1203-7.
62. Exarchou S, Lie E, Lindström U, Askling J, Forsblad-d'Elia H, Turesson C, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015 (Epub ahead of print).
63. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: A population-based study. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):409-16.
64. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1921-5.
65. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3294-304.
66. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinkel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010;55(2):333-8.
67. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, Durmus I, Karaman K, Karaca A, et al. Anti-TNF- α therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):910-4.
68. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1407-11.

Cite este artigo como: Soares MRMP, Pinheiro MM. Doença cardiovascular e espondilite anquilosante. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(4):20-7.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Risco cardiovascular na artrite psoriásica

Cristiano Barbosa Campanholo

Médico assistente da Reumatologia da Santa Casa de São Paulo

E-mail para contato:

cristiano.campanholo@gmail.com

INTRODUÇÃO

Psoríase (PsO) é uma doença da pele de natureza imune mediada que acomete cerca de 2% a 3% da população⁽¹⁾. Artrite psoriásica (APs) é uma artrite inflamatória que ocorre em 14% a 30% das pessoas com psoríase, podendo resultar em dano estrutural articular e incapacidades^(2,3). Doença psoriásica está associada a comorbidades como depressão, obesidade, diabetes mellitus e doença intestinal inflamatória⁽⁴⁾.

Recentemente vem sendo destacado na literatura o aumento do risco cardiovascular em pacientes psoriásicos^(5,6) e a razão para isso parece estar relacionada com processo inflamatório sistêmico crônico^(7,8).

Estudos confirmam um aumento na ocorrência dos fatores de risco para aterosclerose e/ou síndrome metabólica, assim como doença cardiovascular em indivíduos com PsO^(9-12,18,22,27,35,45). O conhecimento atual não permite determinar se os fatores de risco comuns para doença cardíaca isquêmica são também fatores de risco para psoríase, se eles ocorrem no curso da doença ou ainda se a psoríase sozinha seria um fator de risco.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS LIGANDO ATROSCLEROSE, DOENÇA PSORIÁSICA E INFLAMAÇÃO

Aterosclerose é um processo inflamatório lento que resulta no desenvolvimento da placa aterosclerótica na camada interna das artérias e resulta em eventos cardiovasculares⁽¹³⁻¹⁴⁾. Num momento inicial ocorrem mudanças qualitativas nas células endoteliais no interior das artérias que incluem a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais, levando à captura de leucócitos na superfície e sua translocação da corrente sanguínea através da camada endotelial para a íntima na parede do vaso.

Esse processo pode ocorrer por estímulo irritativo, como anormalidades lipídicas ou inflamação sistêmica, como na doença psoriásica⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Alguns estudos demonstraram que a prevalência de disfunção endotelial, medida por ultrassom de artéria braquial, está aumentada em pacientes com psoríase e artrite psoriásica^(17,18). Interleucina 17 (IL-17), uma citocina chave na doença psoriásica, está ligada à formação de espécies reativas ao oxigênio e com a disfunção endotelial em modelos murinos, provendo um potencial elo entre a doença psoriásica e a fase inicial da aterogênese⁽¹⁹⁾.

Colesterol tem papel importante na aterogênese. Alterações na permeabilidade da célula endotelial e na matriz resultam em translocação e retenção de partículas lipídicas nas paredes dos vasos⁽²⁰⁾. Essas partículas induzem a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. Adicionalmente, essas partículas lipídicas modificadas são submetidas a fagocitose por macrófagos levando ao acúmulo de colesterol no interior das células e formação das células espumosas (células de foam)⁽²¹⁾.

Pacientes com doença psoriásica têm maior tendência a desenvolver dislipidemia, com altos níveis de triglicérides e baixos níveis de HDL⁽²²⁾, o que resulta em maior produção de partículas lipídicas oxidadas em um meio pró-inflamatório no interior da parede do vaso⁽²³⁾. A função do HDL é melhorada pela terapia efetiva da psoríase, o que revela outro potencial elo entre psoríase e aterogênese⁽²⁴⁾.

Células espumosas são envolvidas na formação e progressão de placas ateroscleróticas com a produção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e interleucina 1 beta (IL-1β). Podem apresentar autoantígenos internalizados, como LDL oxidados e proteínas de choque quente, em moléculas

de antígeno leucocitário humano (HLA) para o sistema imune inato, resultando em resposta inflamatória crônica de baixo grau⁽²⁵⁾.

Interessantemente, Eder *et al.* demonstraram que genes HLA associados com PsO grave e precoce também estão associados com maior ocorrência de placas ateroscleróticas, ainda que não esteja claro se essas moléculas HLA tem um papel direto na aterogênese desses pacientes⁽²⁶⁾.

Em resumo, a interação entre anormalidades metabólicas e mecanismos pró-inflamatórios sistêmicos operando na patogênese da doença psoriásica pode explicar o processo aterosclerótico nesses pacientes que dispõem de anormalidades nos sistemas inato e adaptativo, resultando em elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias que podem sobreregular a imunidade celular mediada, promovendo migração de células inflamatórias por meio do endotélio vascular, resultando em disfunção endotelial e então levando à formação da placa^(27,28).

RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DOENÇA PSORIÁSICA

Psoríase e APs, de modo semelhante a outras doenças inflamatórias sistêmicas, apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita cardiológica, além de angina pectoris e insuficiência arterial periférica (IAP)⁽²⁹⁾.

Recente metanálise demonstrou que PsO está associada a um maior risco para doença cardiovascular [RR 1,4; 95% IC:1,2-1,7]⁽³⁰⁾. O número de publicações a respeito de risco cardiovascular em pacientes com APs é menor que PsO, mas trazem resultados semelhantes^(31,32).

Informações de banco de dados administrativos/populacionais foram utilizadas para estimar a taxa de eventos cardiovasculares em pacientes com APs comparados com a população geral.

Ogdie *et al.* analisaram o banco de dados do nível de atenção primária no sistema de saúde do Reino Unido [The Health Improvement Network (THIN)] para estimar o risco de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com APs, PsO e artrite reumatoide (AR). Após ajuste para os tradicionais fatores de risco, observaram maior risco para eventos cardiovasculares em pacientes com APs que não utilizavam drogas modificadoras de atividade de

doença (DMARDs) (HR 1,24; 95% IC: 1,03-1,49), pacientes com AR sem e com DMARDs (HR 1,39; 95% IC: 1,28-1,50 – HR 1,58; 95% IC:1,46-1,70, respectivamente) e pacientes com PsO sem e com DMARDs (HR 1,08; 95% IC: 1,02-1,15 – HR 1,42; 95% IC:1,17-1,73, respectivamente). Nenhuma diferença foi observada quanto ao risco para pacientes com APs que estavam usando DMARDs. Além disso, o risco de desenvolver MACEs em pacientes com APs que não utilizavam DMARDs foi similar ao reportado em pacientes com PsO e AR⁽³³⁾.

Alinhados a esses resultados, Ahlehoff *et al.* utilizaram o Registro Nacional de Pacientes da Dinamarca (*Danish National Patient Register*) para mensurar a morbidade cardiovascular em pacientes com PsO e APs. Eles observaram risco de desenvolver eventos maiores como IM, AVC ou morte súbita em pacientes com APs maior que na população geral (RR 1,84; 95% IC 1,11–3,06) e semelhante ao risco em pacientes com psoríase grave⁽³⁴⁾.

Outro estudo populacional, agora utilizando o banco de dados do sistema de saúde de Taiwan para avaliar pacientes com APs numa coorte de PsO, demonstrou maior risco de desenvolver eventos cerebrovascular ou cardiovascular em APs quando comparado com a população com apenas PsO (RR 1,82; 95% IC: 1,17–1,97)⁽³⁵⁾.

Dessa maneira, parece que pacientes com APs têm maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares do que a população geral e com magnitude semelhante aos pacientes com psoríase grave.

PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APs

As condições clínicas que caracterizam a síndrome metabólica compreendem obesidade, hipertensão arterial, intolerância à glicose, diabetes mellitus e dislipidemia. Isoladamente ou em conjunto são associadas a maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares na população geral e também na doença psoriásica.

A prevalência de síndrome metabólica é maior em pacientes com APs do que com PsO^(36,37), o que pode refletir o efeito das medicações, redução da atividade física por acometimento articular e maior intensidade da inflamação como resultado do efeito combinado da artrite e da doença cutânea.

Obesidade prediz maior chance de desenvolvimento de APs na população geral e nos indivíduos com PsO⁽³⁸⁾,

além de ser considerada preditora de piores respostas ao tratamento e desfecho em pacientes com PsO e APs⁽²⁶⁾.

A prevalência de diabetes é maior em pacientes com APs do que com AR (72% maior vs. 12% maior) quando comparados à população geral pareada por idade e gênero⁽³⁹⁾, o que pode ser explicado principalmente pela obesidade e hábitos de vida. De modo semelhante, a prevalência de hipertensão arterial está aumentada em pacientes com APs (RR 1,9, 95% CI 1,59-2,27) comparados com a população geral⁽³²⁾.

Pacientes com APs apresentam um perfil lipídico pró-aterogênico caracterizado por maiores títulos de LDL e menores títulos de colesterol total e da fração HDL. Nesses pacientes a análise das subfrações desses lípidos demonstrou maior proporção de LDL₃, que é a fração mais densa e aterogênica de LDL e menores níveis de HDL₃, fração de maior efeito antiaterogênico. No estudo, os indivíduos com doença articular ativa apresentaram menores valores de colesterol total, LDL e fração protetora do HDL (HDL₂) sendo associados com doença arterial coronária, o que pode estar associado a maior mortalidade⁽⁴⁰⁾.

Esses achados destacam a contribuição das anormalidades metabólicas na morbidade cardiovascular em pacientes com APs e levantam a questão se o risco cardiovascular pode ser explicado por essas condições clínicas ou se APs deve ser considerada um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.

A ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Estudos transversais têm capacidade limitada para estimar a extensão da inflamação como resultado da atividade de doença ao longo do tempo. A associação entre atividade inflamatória da doença psoriásica e ocorrência de eventos cardiovasculares foi recentemente estudada por Eder *et al.* em coorte de 1.090 pacientes seguidos por 35 anos. Dados relacionados à doença psoriásica foram analisados ao longo do curso dessa doença. A extensão da doença aterosclerótica foi mensurada pela área total da placa na artéria carótida. Como esperado, os tradicionais fatores de risco para eventos cardiovasculares contribuíram de maneira significativa para a ocorrência desses desfechos⁽⁴¹⁾.

Além disso, alguns critérios de atividade de doença, como velocidade de hemossedimentação (VHS), núme-

ro de articulações com alterações estruturais (>20 *versus* nenhuma), número de leucócitos em sangue periférico e dactilites, foram preditores do desenvolvimento de eventos cardiovasculares mesmo após o controle dos tradicionais fatores de risco (RR 2,94; RR 2,27; RR 1,94; RR 1,15, respectivamente)⁽⁴¹⁾. Valores médios de VHS [odds ratio (OR) 1,41], contagem de leucócitos (OR 1,21) e DAPsA [Disease Activity in PsA score (Índice de atividade de doença em artrite psoriásica) (OR 1,40)] foram associados com atherosclerose mais grave, ainda que a associação fosse attenuada após ajuste dos tradicionais fatores de risco para doença cardiovascular⁽⁴¹⁾.

Nenhuma associação foi observada entre duração da doença psoriásica e extensão da atherosclerose. Além disso, a despeito da limitação de dados para comparação com outras doenças como AR e PsO, há evidências para suportar um efeito dose-resposta entre a magnitude da atividade de doença e risco cardiovascular. Essa associação é independente dos fatores de risco tradicionais e suporta a impressão de que os pacientes com APs, particularmente nas formas mais graves, estão em risco aumentado, independentemente dos fatores de risco tradicionais⁽⁴¹⁾.

USO DE MARCADORES SUBSTITUTOS PARA DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Avaliar desfechos clínicos como IM ou AVC em estudos prospectivos requer seguimento de grande número de pacientes por consideráveis intervalos de tempo. Essas limitações tornam necessária a utilização de outros métodos para mensurar tais eventos, como imagens que avaliem a atherosclerose, onde mudanças precoces relacionadas à atividade de doença ou terapêutica possam ser mensuradas muitos anos antes da ocorrência do evento clínico⁽⁴²⁾.

Alguns estudos avaliam a extensão da atherosclerose na APs utilizando ultrassom das artérias carótidas para medir a espessura da camada íntima (*intima-media thickness – IMT*) e área de placas ateroscleróticas. Poucos estudos encontraram associação transversal entre a extensão da atherosclerose e medidas de atividade de doença, incluindo contagem de leucócitos, medidas de avaliação global da doença pelo paciente, VHS e envolvimento da coluna vertebral^(43,44).

Outra maneira de avaliação vascular prévia ao desfecho maior é analisar o grau de disfunção endotelial por

método de imagem mensurando na artéria braquial o fluxo sanguíneo mediado por vasodilatação. Gonzalez-Juanatey *et al.* demonstraram correlação entre a inflamação sistêmica avaliada por VHS e proteína C reativa (PCR) e disfunção endotelial em pacientes com APs⁽¹⁵⁾.

Recentemente um estudo utilizando método de tomografia por emissão de pósitrons (*fluorodeoxyglucose Positron emission tomography/computed tomography* – FDG-PET/CT) para avaliar inflamação vascular em pacientes com APs correlacionou sacroileite com maior inflamação vascular, mesmo ajustando para tradicionais fatores de risco cardivascular (45).

OS EFEITOS DAS MEDICAÇÕES NO DESFECHO CARDIOVASCULAR

A supressão da inflamação por agentes imunomoduladores representa uma promessa de novos alvos para o manejo da doença cardiovascular na população geral e em pacientes com patologias inflamatórias crônicas⁽⁴⁶⁾. O efeito dos DMARDs e biológicos em desfechos cardivascularas na doença psoriásica foi medido em estudos observacionais, que sugerem que o uso do metotrexato (MTX) e de bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNFa) podem conferir um efeito protetor para eventos cardivascularas (MTX OR 0,73; 95% IC:0,55-0,98)⁽⁴⁷⁾.

Estudo realizado em Taiwan por Chin *et al.* demonstrou o efeito protetor do MTX comparado ao não uso do MTX ou ao uso de retinoides no risco de eventos cardivascularas em pacientes com psoríase e artrite psoriásica (RR 0,48; 95% IC:0,29-0,81)⁽⁴⁸⁾. Oggie *et al.* demonstraram maior risco de eventos cardivascularas em pacientes com APs que não utilizavam DMARDs não biológicos em relação aos que utilizavam (RR ajustado 1,34 vs. 0,93), sugerindo um efeito protetor dos DMARDs⁽³³⁾.

Informações a respeito do uso de medicações biológicas, em particular bloqueadores do TNFa, em pacientes com doença psoriásica demonstram haver melhora nos biomarcadores como PCR, homocisteína, apolipoproteína-A-I (Apo-A-I), lipoproteína (a) (Lp(a)) e fibrinogênio; entretanto, os níveis de apolipoproteína-B e triglicérides permaneceram aumentados⁽⁴⁹⁾. Além disso, o uso de bloqueadores do TNFa foi associado a menor risco de desenvolver diabetes em pacientes com psoríase e AR (RR 0,62; 95% IC:0,42-0,91)⁽⁵⁰⁾ e com melhora dos níveis de glicose em indivíduos obesos⁽⁵¹⁾.

O efeito dos agentes anti-TNFa na aterosclerose subclínica foi analisado em pequenos estudos de coorte prospectivos de pacientes com APs cujos resultados são conflitantes. Tam *et al.* observaram redução do IMT após 24 meses de tratamento, com tendência a melhorar o desfecho quando comparados com os pacientes não tratados⁽⁵²⁾, enquanto estudo de Ramonda *et al.* demonstrou progressão no IMT e não melhora no fluxo mediado por dilatação após dois anos de tratamento com inibidores do TNFa em pacientes com APs, apesar da melhora clínica⁽⁵³⁾. Uma recente análise do registro dinamarquês comparou a associação entre o uso de biológicos e não biológicos sistêmicos para PsO e eventos cardivascularas, demonstrando que o uso de agentes anti-TNFa e metotrexato foram protetores quando comparados com medicações tópicas e fototerapia (RR 0,46; 95% IC:0,22-0,98 e RR 0,56; 95% IC:0,42-0,76, respectivamente). Pacientes com espondilitite anquilosante e AR utilizando anti-TNFa também apresentaram melhora na aterosclerose subclínica quando comparados ao placebo⁽⁵²⁾.

Concordando com esses resultados, Wu *et al.* reportaram que o risco de desenvolver eventos cardivascularas foi reduzido em pacientes com psoríase que estavam utilizando inibidores do TNFa se comparado com outras terapias sistêmicas ou fototerapia (RR 0,50, 95% CI 0,32-0,79)⁽⁵⁴⁾. De modo geral, parece que os inibidores do TNFa podem ter um efeito benéfico no risco cardivascular, entretanto, deve ser notado que os dados são baseados em estudos observacionais nos quais não houve randomização do tratamento.

Informações a respeito de inibidores da IL-12/23 são limitadas. Preocupações foram levantadas a respeito de uma potencial maior ocorrência de eventos cardivascularas relacionadas ao uso de agentes anti-IL-12/23 em pacientes com psoríase, que resultaram em descontinuação dos estudos com briakinumabe. Uma metanálise que avaliou risco cardivascular em ensaios clínicos de dois inibidores da IL-12/23, ustekinumabe e briakinumabe, não encontrou diferenças de risco em relação ao placebo⁽⁵⁵⁾, entretanto, essa análise pode ser de menor peso devido a um limitado número de estudos de curta duração.

Dados a respeito das novas classes de medicações para doença psoriásica, incluindo inibidores da fosfodiesterase 4 (apremilast) e inibidores da IL-17 (secukinumabe) e o risco cardivascular são escassos.

MANEJO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR NA APS: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

Os algoritmos atuais das sociedades de reumatologia e dermatologia reconhecem o elevado risco cardiovascular em pacientes com PsO e APs e a necessidade de rastreio de fatores de risco e estratificação de pacientes de acordo com índices padronizados^(56,57).

Preditores clínicos de risco, como o índice de Framingham, podem subestimar risco cardiovascular em pacientes com APs, por não considerar o processo inflamatório secundário a doença como um efeito independente^(58,59).

Diferentemente da AR, em que a Liga Europeia para o Reumatismo (European League Against Rheumatism – Eular) sugere adaptação do índice de risco usando um fator multiplicador de 1,5 para pacientes com fenótipo de doença mais grave⁽⁵⁶⁾, nada semelhante foi feito para a gravidade da doença psoriásica.

Sendo assim, sugere-se que métodos de imagem capazes de avaliar espessura médio-intimal, função endotelial e extensão de doença aterosclerótica possam melhor estratificar os pacientes com APs na avaliação de risco⁽⁶⁰⁾.

Os pacientes portadores de PsO e APs devem ser orientados quanto à necessidade de mudança nos hábitos de vida não saudáveis como tabagismo, sedentarismo e consumo excessivo de álcool e devem ser encorajados a perder peso e tratar para controlar hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes com alvos terapêuticos semelhantes aos da população geral.

REFERÊNCIAS

- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014 Sep;13(9):981-1000.
- Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. 2): ii14–ii17.
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell P. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1373-8.
- Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj A, Zisman D, Raychaudhuri S, et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: managing comorbidities and extraarticular manifestations. *J Rheumatol*. 2014;41:2315-22.
- Miller I, Skaaby T, Ellervik C, Jemec G. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169:1180-7.
- Hugh J, Van Voorhees A, Nijhawan R, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:168-77.
- Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157:1249-51.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 2):3-11.
- El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neesem N, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:661-6.
- Henseler T, Christopher E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6.
- Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829-35.
- Kimball AB, Robinson DJ Jr, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, et al. Cardiovascular disease and risk factors in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology*. 2008;217:27-37.
- Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17:1410-22.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloy J, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:287-93.
- Tabas I, Williams K, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832-44.
- Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R. Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow mediated and nitroglycerine mediated dilatation of brachial artery. *Int J Rheum Dis*. 2014 Apr 4. doi: 10.1111/1756-185X.12336. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24698261.
- Yilmazer B, Sahin T, Unlu B, Kir H, Cefle A. Investigation of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients with minimal disease activity. *Rheumatol Int*. 2015;35: 1385-92.
- Karbach S, Croxford A, Oelze M, Schuler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflamma-

- tion, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2658-68.
20. Kwon G, Schroeder J, Amar M, Remaley A, Balaban R. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation.* 2008;117:2919-27.
 21. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson G. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis.* 1986;6:131-8.
 22. Ma C, Harskamp C, Armstrong E, Armstrong A. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168:486-95.
 23. Mehta N, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012;224:218-21.
 24. Holzer M, Wolf P, Inzinger M, Trieb M, Curcic S, Pasterk L, et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J Invest Dermatol.* 2014;134:635-42.
 25. Moore K and Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell.* 2011;145:341-55.
 26. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman D. (2014b) Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205267. [Epub ahead of print May 14, 2014].
 27. Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361:496-509.
 28. Shlyankevich J, Mehta N, Krueger J, Strober B, Gudjonsson J, Qureshi A, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular related co-morbidities. *Am J Med.* 2014;127:1148-53.
 29. Husted J, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen C, Cook R, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63: 1729-35.
 30. Miller I, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec G. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1014-24.
 31. Han C, Robinson D Jr, Hackett M, Paramore L, Fraeman K, Bala M. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-72.
 32. Gladman D, Ang M, Su L, Tom B, Schentag C, Farewell V. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1131-5.
 33. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love T, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;74:326-32.
 34. Ahlehoff O, Gislason G, Charløt M, Jorgensen C, Lindhardsen J, Olesen J, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:147-57.
 35. Chin Y, Yu H, Li W, Ko Y, Chen G, Wu C, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1262-8.
 36. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1956-61.
 37. Lin Y, Dalal D, Churton S, Brennan D, Korman N, Kim E, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:97-103.
 38. Love T, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand J, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1273-7.
 39. Dubreuil M, Rho Y, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love T, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:346-52.
 40. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):904-9.
 41. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Shen H, Cook R, Gladman D. Predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis – a cohort study. *Arth Rheumatol.* 2014;66(Suppl.):542.
 42. Agewall S, Degroot E, Marcos-Alberca P, Zamorano J, Barreiro A, Badano L, et al. Ultrasound and radiology surrogate endpoints in pharmacological studies. *Atherosclerosis.* 2012;224:12-24.
 43. Kimhi O, Caspi D, Bornstein N, Maherashak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 36:203-9.
 44. Tam L, Shang Q, Li E, Tomlinson B, Chu T, Li M, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1322-31.

45. Rose S, Dave J, Millo C, Naik H, Siegel E, Mehta N. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R161.
46. Ridker P. Closing the loop on inflammation and atherosclerotic thrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:174-90.
47. Prodanovich S, Ma F, Taylor J, Pezon C, Fasihi T, Kirsner R. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262-7.
48. Chin Y, Yu H, Li W, Ko Y, Chen G, Wu C, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1262-8.
49. Sattar N, Crompton P, Cherry L, Kane D, Lowe G, McInnes I. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:831-9.
50. Solomon D, Love T, Canning C, Schneeweiss S. (2010) Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 69:2114-7.
51. Stanley T, Zanni M, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: E146-50.
52. Tam L, Kitas G, Gonzalez-Gay M. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1108-19.
53. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi, G, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine.* 2014;81:421-5.
54. Wu J, Poon K. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or both. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:932-4.
55. Ryan C, Leonardi C, Krueger J, Kimball A, Strober B, Gordon K, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306: 864-71.
56. Peters M, Symmons D, McCarey D, Dijkmans B, Nicola P, Kvien T, 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;69:325-31.
57. Hsu S, Papp K, Lebwohl M, Bagel J, Blauvelt A, Duffin K, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:95-102.
58. Mehta N, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012;224:218-21.
59. Wilton K, Ernst F, Crowson C, Matteson E, Kremers H, Sánchez-Menéndez M. Increased cardiovascular risk in patients recently diagnosed with psoriatic arthritis: a population-based, cohort study. *Arth Rheumatol.* 2014;66(Suppl.):1852.
60. Mehta N, Krishnamoorthy P, Yu Y, Khan O, Raper A, Van Vorhees A, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol.* 2014;67:796-8.

Cite este artigo como: Campanholo CB. Risco cardiovascular na artrite psoriásica. Rev Paul Reumatol. 2015;14(4):28-34.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

12 a 14 de maio de 2016

Hotel Tivoli Mofarrej • São Paulo-SP

22º **E R A** 2016

Encontro de Reumatologia Avançada

Agende-se! Participe!



Em breve mais informações em

www.eventus.com.br/era2016

Promoção



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**

Informações e Secretaria



eventus

tel 11 3361.3056

reumato@eventus.com.br

Gota e doenças cardiovasculares

Ricardo Fuller

Assistente-doutor do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Responsável pela Unidade de Gota do HCFMUSP

E-mail para contato:

secretariafuller@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A gota é uma doença ímpar. Sua fisiopatologia é precisa e linear uma vez que depende de um único mediador que se eleva até um nível crítico de saturação e explosões inflamatórias. Além do quadro articular, também é notória sua associação com hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, doenças cardiovasculares e insuficiência renal^(1,2,3,4). Aceita-se que uma dieta inadequada (hipercalórica, rica em carnes e açúcar), obesidade e consumo etílico excessivo concorreriam tanto para a hiperuricemias e gota como para as comorbidades associadas. Mas um dado chama a atenção: a magnitude dessa associação. No ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, por exemplo, verificou-se uma prevalência de síndrome metabólica (SM) nos pacientes com gota de 73,3% dos casos pelos critérios da NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) e 71,2% pelos critérios do IDF (International Diabetes Federation). Na população geral a prevalência é de 20% a 25%. Uma revisão sistemática recente no Brasil apontou uma prevalência de SM na população geral de 29,6%⁽⁵⁾. Ainda em nosso serviço, a hipertensão foi observada em 85,4%, a diabetes em 10% e a doença coronariana em 22,8% dos casos de gota. Há duas décadas, cifras de tal ordem têm motivado uma abordagem epidemiológica mais crítica.

Não tardaram a surgir e se acumular as evidências de uma associação independente entre a hiperuricemias e doenças cardiovasculares e metabólicas. Esses dados ganham especial relevância, considerando-se a alta e crescente prevalência da hiperuricemias ($AU \geq 7$ mg/100 ml). Em nosso meio, verificou-se que 16% da

população adulta é hiperuricêmica, sendo 26% dos homens e 2% das mulheres⁽⁶⁾.

Por outro lado, essa constatação descortina uma grande incógnita: de que forma o AU, um produto nitrogenado originado do catabolismo de uma purina, pode ter papel patogênico em todas essas doenças?

No âmbito da clínica as dúvidas são ainda mais intrigantes: em que medida o tratamento da hiperuricemias poderia contribuir para a prevenção e o tratamento dessas doenças? A história da investigação científica ainda está acontecendo e as partes desse quebra-cabeça começam a fazer algum sentido.

A intercambialidade causal de todos os parâmetros vasculometabólicos envolvidos dificulta sobremaneira o entendimento da ação do ácido úrico como agente isolado na determinação dessas doenças. Algumas revisões abordam esse tema de modo bastante didático^(7,8,9). Nesta breve revisão serão abordados fatores ligados à hiperuricemias que podem concorrer para desfechos cardiovasculares.

ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

Estudos recentes indicam que o AU pode ser um fator de risco independente para a hipertensão⁽¹⁰⁾. Embora o AU possa ser uma consequência da HAS, vários estudos já demonstraram que a hiperuricemias antecede o início da hipertensão, sugerindo uma possível atuação causal^(11,12). O AU sérico prediz o surgimento da hipertensão, mas basicamente é apenas a diastólica⁽¹³⁾. Por outro lado, a associação da hiperuricemias com a HAS decresce com a idade⁽¹⁴⁾. O mecanismo proposto para esse comportamento baseia-se no fato de o AU ser capaz de lesar

pequenos vasos renais levando, ao longo do tempo, a uma HAS sódio-sensível irreversível. Num paciente idoso a lesão vascular já teria se instalado e o potencial patogênico do AU perderia influência relativa⁽¹⁵⁾.

Os mecanismos pelos quais o ácido úrico pode levar à hipertensão encontram-se listados no Quadro 1^(7,8,9), destacando-se o estresse oxidativo e o dano na função endotelial. Em modelos de animais, nos quais é induzida uma hiperuricemia por meio do ácido oxônico (um inibidor da uricase), o bloqueio do estresse oxidativo e do dano ao endotélio previnem o desenvolvimento da hipertensão^(16,17).

Quadro 1 – Efeitos do ácido úrico com potencial patogênico.

Papel na patogênese da hipertensão arterial

Estresse oxidativo (xantina oxidase)

Disfunção endotelial

Proliferação de músculo liso vascular

Ativação do sistema renina-angiotensina

Inflamação (no rim)

Elevação da endotelina

Papel na patogênese da diabetes

Aumenta a produção de óxido nítrico

Aumenta a neoglicogênese

Reduz a síntese de adiponectina

Reduz a secreção de insulina

Estresse oxidativo

Papel na patogênese da obesidade

Aumenta a síntese de gordura

Reduz a oxidação de ácidos graxos

Aumenta o acúmulo de triglicérides

Estresse oxidativo

Modificado de Kanbay M, Jensen T, SolakY, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al.⁽⁷⁾.

No homem, inúmeros estudos mostraram redução dos níveis pressóricos em pacientes hipertensos tratados com allopurinol⁽⁷⁾. O de melhor qualidade foi um estudo crossover randomizado duplo-cego placebo-controlado em um grupo de 30 adolescentes com diagnóstico de hipertensão essencial recém-diagnosticada⁽¹⁸⁾. Esse tipo

de casuística permitiu que outros fatores de confusão fossem excluídos. O tratamento com allopurinol resultou em significativa melhora da hipertensão.

ÁCIDO ÚRICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Alguns estudos demonstraram que a hiperuricemia aumenta o risco de doença coronariana (DC) independentemente de outros fatores de risco e na mulher está associado a uma maior mortalidade⁽⁹⁾. Uma metanálise de coortes demonstrou que houve um aumento da mortalidade de 12% para cada 1 mg/dl a mais no AU sérico⁽¹⁹⁾. Num seguimento de cinco anos, a mortalidade de indivíduos hiperuricêmicos foi significativamente superior aos normouricêmicos⁽²⁰⁾. Para outros autores, porém, o AU não foi um preditor independente de DC⁽²¹⁾. Uma possível explicação para as discrepâncias foi formulada por Strazzullo P e Puig JG⁽²²⁾, segundo os quais, em amostras populacionais com baixo risco para doenças cardiovasculares, o AU seria um fraco preditor, mas em populações com um alto risco de DCV, o AU funciona como um fator preditor independente. Num estudo populacional americano com 5.926 pacientes, com idade de 25 a 74 anos, verificou-se que o aumento do AU estava associado de modo independente a risco de mortalidade cardiovascular⁽²³⁾; em outra casuística, de 982 pacientes turcos nos quais se realizou angiografia coronária por suspeita de doença coronariana, verificou-se associação independente do AU com placas ateroscleróticas coronarianas⁽²⁴⁾. Entretanto, alguns estudos não confirmaram a associação de DCV com níveis de AU, provavelmente devido à presença de outros fatores de risco nas populações estudadas⁽²⁵⁾. Postula-se que estudos prospectivos com grande casuística com seguimento dos pacientes tendem a confirmar uma associação independente, e estudos retrospectivos, não⁽⁸⁾. Outra razão para os resultados conflitantes talvez seja a diferença na composição das populações (número de indivíduos, dados clínicos, tratamento, composição variável da casuística quanto a riscos cardiovasculares pré-existentes e tempo de seguimento variável⁽²⁶⁾).

A hiperuricemia também é fator de risco para o acidente vascular encefálico (AVE). Numa grande revisão sistemática e metanálise que incluiu 16 estudos prospectivos perfazendo 230.000 pacientes, os hiperuricêmicos apresentaram risco relativo de 1,42 para incidência de

AVE e 1,26 para mortalidade, mesmo após ajuste para outros fatores de risco⁽²⁷⁾.

Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G⁽²⁸⁾ verificaram um aumento do risco para AVEs isquêmicos e hemorrágicos em uma população de 417.734 homens e mulheres. Nesse mesmo estudo, a hiperuricemia esteve também associada a infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva.

ÁCIDO ÚRICO E SÍNDROME METABÓLICA

A uricemia na SM pode ser até 1 mg/100 ml superior à de controles sem SM⁽²⁹⁾. Indivíduos com AU menor que 6 mg/dl têm uma prevalência de SM de 18%, porém, se a uricemia for igual ou superior a 10 mg/dl, a prevalência de SM salta para 70,7%⁽³⁰⁾. Foi demonstrado que a prevalência dos componentes da SM, como dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial⁽³¹⁾, triglicérides, circunferência abdominal⁽³²⁾, se correlacionam com os níveis de AU. A gordura corporal também está associada ao AU⁽³³⁾. Em modelos animais a síndrome metabólica pode ser melhorada com um tratamento uricorredutor⁽³⁴⁾. A associação da uricemia com a SM e seus componentes é tão marcante que alguns autores sugerem que o AU passe a integrar a definição da síndrome metabólica⁽³⁵⁾.

ÁCIDO ÚRICO, RESISTÊNCIA À INSULINA E AO DIABETES

A hiperuricemia é mais prevalente em pacientes com diabetes mellitus (DM) e aumento da resistência à insulina (RI) e também pode predizer o desenvolvimento destas condições⁽³⁶⁾. A hiperuricemia pode ser uma consequência do aumento da resistência à insulina⁽³⁷⁾, mas também pode ser um agente causal ou um preditor, uma vez que a elevação do AU sérico frequentemente precede o aumento da RI⁽³⁸⁾. Numa casuística de 5.012 adultos jovens seguidos durante 15 anos⁽³⁸⁾, verificou-se que níveis elevados de AU na visita basal podiam predizer o surgimento da DM (razão de risco de 1,87) e RI (razão de risco de 1,36); nesse estudo, a hiperuricemia não estava associada a concentração plasmática de insulina na visita inicial, sugerindo que o AU seria um fator de risco independente. Também foi demonstrado que existe uma relação direta entre as concentrações séricas de AU e resistência à insulina aferida pelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-insulin Resistance)⁽³⁹⁾.

No homem, demonstrou-se que o tratamento da RI reduziu a hiperuricemia, independentemente do tipo de estratégia adotada: redução de peso, dieta hipocalórica ou uso de medicamento sensibilizador da insulina, a troglitazona⁽⁴⁰⁾; nesse estudo realizado em uma casuística de adolescentes obesos e hipertensos, a queda da RI (aferida pelo HOMA-IR) cursou com a normalização das concentrações séricas de ácido úrico e da hipertensão arterial.

EFEITOS METABÓLICOS DO ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico é um composto nitrogenado heterocíclico. É o produto final da dupla oxidação da hipoxantina, e, na espécie humana e alguns primatas, uma vez formado não existe rota metabólica para seu reaproveitamento, devendo, portanto, ser eliminado. A excreção renal é a via principal que responde pela homeostase uricêmica sérica. Por outro lado, a grande maioria dos animais é capaz de transformar o ácido úrico em alontoína por meio da uricase. Ainda é motivo de discussão o fato de que espécies que ocupam o topo da escala zoológica tenham silenciado o gene responsável pela uricase. Só teria sentido lógico se houvesse alguma vantagem adaptativa, talvez em situações de jejum (uma vez que o AU estimula o acúmulo lipídico e a neoglicogênese). Ou talvez por uma ação neuroprotetora⁽⁴¹⁾. Uma das principais ações deletérias do ácido úrico seria sua ação oxidante. Entretanto, postula-se que ele também possa ter um papel protetor ou antioxidante via inibição da atividade da peroxidase⁽⁴²⁾. Estudos em voluntários adultos demonstraram que o AU aumenta a capacidade antioxidante do soro⁽⁴³⁾, e é capaz de reduzir o estresse oxidativo mediado pelo exercício⁽⁴⁴⁾. Outro aspecto importante a se considerar é o fato de o bloqueio de estresse oxidativo do AU se dar apenas no meio extracelular⁽⁴⁵⁾. No meio intracelular seu efeito seria o de um agente oxidante.

Na realidade, na via metabólica de síntese de AU, o principal agente oxidante é a xantina oxidase⁽⁴⁶⁾. A xantina oxidase promove produção de espécies reativas de oxigênio ao oxidar a hipoxantina, formando o AU e ao oxidar as moléculas de NADH.

As espécies reativas de oxigênio promovem a inflamação tecidual, inibição na produção do óxido nítrico e redução do relaxamento vascular. Embora sua expressão em condições basais seja pequena, algumas situações

podem estimular seu aumento, como, por exemplo: hipóxia, interleucinas (IL-1, IL-6, TNF- α), lipopolissacáideos e tratamento com esteroides. A xantina oxidase também está aumentada em uma série de situações de estresse, como isquemia, grandes cirurgias, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca. Segundo alguns autores, em placas de aterosclerose, as concentrações de urato chegam a ser seis vezes maiores, pelo aumento da oxidação de purinas dentro das placas^(47,48,49,50). Essa produção local explicaria a falta de correlação entre o AU sérico e parâmetros vasculometabólicos.

O ácido úrico é capaz de inibir a formação do óxido nítrico (NO) endotelial, comprometendo o relaxamento da parede vascular, promovendo dano na célula endotelial. A redução do NO tem sido apontada como uma das causas de RI. Alguns estudos têm mostrado surgimento de componentes da SM com redução da enzima óxido nítrico sintase endotelial. Há observações de que a hiperuricemia pode induzir a disfunção endotelial em ratos, e o tratamento com substâncias que diminuam a hiperuricemia pode melhorar a função endotelial em humanos^(51,52).

O AU apresenta ainda inúmeros outros efeitos que concorrem para o surgimento de doenças cardiovasculares e obesidade (Quadro 1).

CONCLUSÃO

O ácido úrico deixou de ser considerado apenas um produto do catabolismo das purinas relacionado ao desencadeamento da gota. Ele é capaz de mediar uma série de efeitos metabólicos, muitos dos quais com grande potencial para causar danos vasculares e distúrbios metabólicos, com desfechos potencialmente mórbidos ou fatais. Em que pese o conhecimento acumulado até aqui, ainda não existe nenhuma recomendação formal sobre a utilização do tratamento uricorredutor para minimizar os desfechos cardiovasculares relacionados. Como a hiperuricemia é extremamente prevalente, não se pode submeter um contingente enorme de indivíduos a um tratamento desnecessário com seus efeitos colaterais e custos. Por outro lado, certamente haverá os casos em que a intervenção será obrigatória. Algumas evidências apontam que provavelmente os pacientes candidatos serão os com múltiplos fatores de risco e níveis mais elevados de AU.

REFERÊNCIAS

- Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, Lewis CE, Mikuls TR, Saag KG. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug; 72(8):1321-7.
- Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, García Rodríguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R39.
- Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1C fasting glucose serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47: 713-7.
- Fang J et al. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA.* 2000 May 10; 283 (18): 2404-10.
- Vidigal FC, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health* 13: 1198, 2013.
- Dório M, Fuller R, Lotufo PA, Benseñor IM. Distribuição populacional e fatores de interferência do ácido úrico sérico em uma grande coorte brasileira. Encontro de Reumatologia Avançada, São Paulo. Anais, 2015.
- Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *European Journal of Internal Medicine,* 2015. In press.
- Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb).* 2012, 22(1): 63–75.
- Jin M, Yang F, Yang, Yin Y, Jun Luo JJ, Wang H, Yang XF. Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. *Front Biosci.* 2012 Jan 1; 17: 656–669.
- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2006;73:1059–64.
- Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif.* 2010;30:288–95.
- Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8: 111–5.
- Yeh CJ, Pan WH, Jong YS, Kuo YY, Lo CH. Incidence and predictors of isolated systolic hypertension and isolated diastolic hypertension in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2001;100:668–75.

14. Kosugi T, Nakagawa T, Kamath D, Johnson RJ. Uric acid and hypertension: an age-related relationship? *J Hum Hypertens.* 2009;23:75-6.
15. Blacher J, Safar M. Specific aspects of high blood pressure in the elderly. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002;3(Suppl 1):S10-5
16. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 95(4):F1134-41.
17. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Lopez-Molina R, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 92(4):F1238-44.
18. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:924-32.
19. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:170-80.
20. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med Scand Suppl.* 1982;668:49-59.
21. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2:e76.
22. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:409-14.
23. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2000;283:2404-10.
24. Kaya EB, Yorgun H, Canpolat U, Hazırolan T, Sunman H, Ülgen A, et al. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis.* 2010;213:178-83.
25. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131:7-13.
26. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, et al. Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Mortality: A Prospective Long-Term Study of 83 683 Austrian Men. *Clin Chem.* 2008;54:273-84.
27. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:885-92.
28. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;558-70.
29. Coutinho T de A, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF 2nd, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypert.* 2007;20:83-9.
30. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med.* 2007 May; 120(5):442-7.
31. Cai Z, Xu X, Wu X, Zhou C, Li D. Hyperuricemia and the metabolic syndrome in Hangzhou. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18(1):81-7.
32. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, Chen LQ, Fang LZ. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007; 8(8): 593-8.
33. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med.* 2007;46(17):1353-8.
34. Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60(4):1258-69.
35. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(2): 187-91.
36. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15.
37. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-11.
38. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year followup study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108-16.
39. Ebrahimpour P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Bandarian F, Larijani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. *Endocr Pract.* 2008 Apr;14(3):298-304.

40. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens.* 2002 Aug;15(8):697-701.
41. Aoyama K, Matsumura N, Watabe M, Wang F, Kikuchi-Utsumi K, Nakaki T. Caffeine and uric acid mediate glutathione synthesis for neuroprotection. *Neuroscience.* 2011;181: 206-15.
42. Hink HU, Fukai T. Extracellular superoxide dismutase, uric acid, and atherosclerosis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2002;67:483-90.
43. Waring WS, Webb DJ, and Maxwell SRJ. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38: 365-71.
44. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci.* 2003;105:425-30.
45. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(11):6858-62.
46. Ferguson LD, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of stroke disease: a novel therapeutic approach. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:399-401.
47. Zhang Z, Blake DR, Stevens CR, Kanczler JM, Winyard PG, Symons MC, et al. A reappraisal of xanthine dehydro-
- genase and oxidative in hypoxic reperfusion injury: the role of NADH as an electron donor. *Free Radic Res.* 1998;25(2):151-64.
48. Pfeffer KD, Huecksteadt TP, Hoidal JR. Xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activity and gene expression in renal epithelial cells. *Cytokine and sterois regulations.* *J Immunol.* 1994;153(4):1789-97.
49. Berry CE, Hare JM, Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555(Pt 3):589-606.
50. Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Bredt M, Gamez G, Tatge H, et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation.* 2003;107(10): 1383-9.
51. Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(2):441-9.
52. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(8):967-78.

Cite este artigo como: Fuller R. Gota e doenças cardiovasculares. *Rev Paul Reumatol.* 2015;14(4):36-41.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.

Prevenção cardiovascular primária nas doenças reumáticas

Celso Amodeo

Cardiologista e nefrologista. Chefe da Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese, SP.
Médico cardiologista e nefrologista do corpo clínico do HCor – Associação Sanatório Sírio, SP

E-mail para contato:

camodeo@terra.com.br

A doença cardiocerebrovascular é a primeira causa de morte no Brasil e no mundo. A aterosclerose, uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de gordura e substâncias fibróticas nas grandes artérias, constitui o fator mais importante para essa alta mortalidade⁽¹⁾.

Existe uma gama enorme de artigos relacionando os níveis de colesterol sanguíneo com aterosclerose. Somente no final dos anos 1990 e início de 2000 começaram a surgir trabalhos demonstrando que mecanismos inflamatórios ligavam a dislipidemia à aterosclerose. Além disso, outros trabalhos demonstraram que determinadas vias inflamatórias estavam associadas com os fenômenos de trombose e suas complicações, como o infarto agudo do miocárdio e algumas formas de acidente vascular cerebral⁽²⁾.

A presença de linfócitos e macrófagos dentro das placas de ateroma sugere que a inflamação seja um fator primordial na cascata de evolução da doença. Em pacientes com doenças autoimunes reumáticas, tal processo inflamatório é exacerbado e o resultado pode ser a ocorrência de aterosclerose acelerada⁽³⁾. O uso de certos medicamentos imunossupressores, como corticoides, também pode contribuir para esta piora do perfil de risco cardiovascular. A aterosclerose acelerada talvez seja a principal explicação para os elevados percentuais de morbimortalidade cardiovascular que estes pacientes apresentam^(3,4). Entre as doenças que podem cursar com esta característica fisiopatológica vale destacar: artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), psoriase e certas vasculites primárias como a granulomatose de Wegener⁽³⁻⁵⁾. Tais doenças reumáticas autoimunes são

caracterizadas por inflamação que pode ser o elo dessas doenças com a maior incidência de aterosclerose observada nessas situações. Os prováveis mecanismos dessa associação estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Mecanismos de associação da aterosclerose com as doenças autoimunes.

Diretos

Disfunção endotelial

- Mediada por citoquinas
- Depósito endotelial de imunocomplexos
- Anticorpos que lesam as células endoteliais

Autoanticorpos

Disfunção de lipoproteínas de alta densidade

Efeitos pró-trombóticos

Indiretos

Hipertensão

Dislipidemia

Diabetes

Obesidade

Doença renal

O uso de metotrexato também pode contribuir para o aumento da doença cardiovascular nessas doenças reumáticas, talvez pela elevação concomitante de homocisteína durante o seu uso. Nestes casos, a suplementação com folato parece reduzir este risco, inclusive com evidências de redução de mortalidade cardiovascular⁽⁶⁾.

Os mecanismos inflamatórios que provocam lesões do endotélio na aterosclerose são semelhante aos mecanismos relacionados com as lesões sinoviais que acontecem nas doenças reumáticas (infiltração de células do sistema imunológico tais como macrófagos e "T-cells"), que levam à disfunção das células endoteliais e dos fibroblastos sinoviais. Anormalidade em proteínas de adesão transmembrana tem sido observada na proliferação de fibroblastos sinoviais na artrite reumatoide⁽⁷⁾ e na proliferação da musculatura lisa dos vasos na aterosclerose⁽⁸⁾.

Recomendação da I Diretriz de Prevenção Cardiovascular para doenças autoimunes e doenças cardiovasculares pode ser vista na Tabela 2⁽⁹⁾.

Algumas doenças autoimunes podem apresentar prevalência até nove vezes maior nas mulheres que nos homens, como no caso do lúpus eritematoso sistêmico (LES)^(4,9). Tal fato demanda uma estratificação mais detalhada do risco cardiovascular na mulher quando da presença destas condições, mesmo em faixa etária de menor prevalência da doença aterosclerótica (< 65 anos). Entretanto, ainda há necessidade de estudos clínicos que demonstrem um benefício de tratar mais agressivamente este grupo de pacientes. Até o momento, não existem evidências de que os alvos terapêuticos de pressão arterial, glicemia, LDL-C, ou qualquer outro fator de risco, deveriam ser modificados devido à presença de uma doença autoimune⁽⁹⁾. Trabalhos nessa área abordaram desfechos substitutos, como a redução da espessura medointimal carotídea em pacientes com LES tratados com atorvastatina, porém, com maior incidência de efeitos adversos hepáticos e musculares⁽¹⁰⁾. Isto sugere que esta conduta deve ser tomada com cautela, uma vez que expõe o paciente a risco maior de efeitos adversos, sem necessariamente fornecer um benefício clínico. Além disso, este risco não parece ser restrito ao LES, pois cerca de 80% dos pacientes com artrite reumatoide possuem no mínimo um fator de risco para miopatias associadas às estatinas⁽¹¹⁾. O uso de anti-inflamatórios ou corticoides poderia também elevar o risco de hemorra-

gias se associados à aspirina, frequentemente utilizada no cenário da prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares⁽¹²⁾.

Fica evidente que a prevenção primária da doença cardiovascular em portadores de doenças autoimunes reumáticas assume importância maior do que na população geral. Entretanto, como citado anteriormente, ainda não temos estudos clínicos que possam demonstrar que tais pacientes com doenças reumáticas devam ser tratados de forma diferente da população geral no que se refere à prevenção cardiovascular primária. Acrescente-se a isso o fato de que, até o momento, não existem evidências de que os alvos terapêuticos de pressão arterial, glicemia, LDL-C, ou qualquer outro fator de risco, deveriam ser modificados devido à presença de uma doença autoimune.

É nossa opinião que, diante do exposto, o reumatologista deva ver o paciente com doença reumática sempre como um paciente de alto risco para doença cardiovascular. Sendo assim, é fundamental a precisa caracterização do risco cardiovascular desse paciente e implementação das medidas de prevenção primária conforme as diretrizes específicas para esse tema, desenvolvidas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁹⁾.

Cita-se, em diretriz, que medidas não medicamentosas devam ser implementadas com maior intensidade nesses pacientes, embora seja de conhecimento comum que tais pacientes apresentam maior dificuldade para a prática de atividade física. Portanto, essa recomendação de exercícios físicos deve ser feita com base em individualização caso a caso, sendo a prescrição de atividade física uma recomendação variável de acordo com as condições e limitações momentâneas ou definitivas dos pacientes.

Vale para essa população as mesmas recomendações da população geral no que se refere ao consumo de álcool, fumo e alimentação restrita em gorduras saturadas, bem como o controle de peso. O uso de estatinas, aspirina e de outros medicamentos, de acordo com a presença de outras morbidades (por exemplo, hiperten-

Tabela 2 – Recomendação para abordagem das doenças autoimunes na prevenção das doenças cardiovasculares⁽⁹⁾.

Recomendação	Classe	Nível de evidência
No contexto da prevenção de eventos cardiovasculares, o benefício da utilização de alvos terapêuticos mais rigorosos, especificamente devido à presença de doenças autoimunes, é incerto	IIb	C

são arterial, diabetes), deve ser instituído caso a caso de acordo com a tolerância e grau de interação com os medicamentos já instituídos para o tratamento da doença reumática existente.

Especificamente em relação à prevenção primária das doenças cardíacas no Brasil dentro da rede pública, destaca-se publicação de 2014 no "British Medical Journal/BMJ"⁽¹³⁾ mostrando evidências científicas sobre o impacto dos cuidados da Estratégia Saúde da Família/ESF na redução da mortalidade por doenças cardíacas e cerebrovasculares no Brasil. Este trabalho foi realizado na população geral e não especificamente em portadores de doenças reumáticas; contudo, diante da falta de evidências mais robustas nas doenças reumáticas em relação à prevenção primária, tais recomendações devem ser implementadas nos portadores de doenças reumáticas, tendo em vista a maior incidência de acometimentos cardíacos nessa população.

A pesquisa demonstrou que a atenção primária à saúde (APS), muitas vezes negligenciada em sua efetividade no manuseio clínico das doenças crônicas não transmissíveis – atribuindo-se prioridade quase absoluta ao nível hospitalar –, pode se constituir em importante ferramenta estratégica das políticas públicas de saúde, na abordagem preventiva, diagnóstica/terapêutica e seguimento dessas doenças nos países em desenvolvimento, a exemplo do Brasil. Este trabalho permitiu demonstrar evidências incontestáveis quanto à eficácia das ações de promoção de saúde no nível básico do atendimento. As quais, normalmente, abrangem a promoção, a prevenção, o tratamento, a reabilitação, e até a atenção domiciliar e o tratamento paliativo. Ou seja, a Integralidade das ações assistências, um dos mais significativos princípios do Sistema Único de Saúde /SUS.

REFERÊNCIAS

1. Murray CJ, Lopes AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. Lancet. 1997;349:1436-42.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420 (6917):868-74.
3. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005;112(21):3337-47.
4. Kazelian L. Autoimmune diseases promoting coronary artery disease in women. Rev Argent Cardiol. 2013;81:330-4.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701. Erratum in Eur Heart J. 2012;33(17):2126.
6. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. J Rheumatol. 2004;31(12):2374-81.
7. Lipsky PE. Why does rheumatoid arthritis involve the joints? N Engl J Med. 2007;356(23):2419-20.
8. Uglow EB, Slater S, Sala-Newby GB, et al. Dismantling of cadherin-mediated cell-cell contacts modulates smooth muscle cell proliferation. Circ Res. 2003;92(12):1314-21.
9. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;101(6 Supl 2):1-63.
10. Petri M, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS): a randomized double blind placebo controlled trial of atorvastatin versus placebo. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):760-5.
11. Toms TE, Smith JP, Panoulas VF, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Prevalence of risk factors for statin-induced myopathy in rheumatoid arthritis patients. Musculoskeletal Care. 2010;8(1):2-9.
12. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150(6):396-404.
13. Rossela D, Harhay MO, Pamponet ML, Aquino R, Barreto ML. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. BMJ 2014;349:g4014.

Cite este artigo como: Amodeo C. Prevenção cardiovascular primária nas doenças reumáticas. Rev Paul Reumatol. 2015;14(4):42-4.

Apoio financeiro: não contou com financiamento.

Conflito de interesses: nenhuma situação.



PUBLICAÇÕES



FÓRUM



BLOG



RESPONSABILIDADE SOCIAL

E MUITO MAIS...

ACESSE NOSSO SITE
www.reumatologiasp.org.br



Noticiário

ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA DA SOCIEDADE PAULISTA DE REUMATOLOGIA

De acordo com os Estatutos da Sociedade Paulista de Reumatologia, foi realizada no dia 12 de dezembro de 2015, em São Paulo, a Assembleia Geral Ordinária da Sociedade Paulista de Reumatologia. Segundo a Ordem do Dia, o Dr. Dawton Y. Torigoe apresentou o balanço de sua gestão, destacando os eventos realizados (Encontro de Reumatologia Avançada, Curso de Revisão para Reumatologistas, Fórum de Debates, Jornadas do Interior), a mudança na linha editorial da *Revista Paulista de Reumatologia*, o novo site da SPR, além da disponibilização do UpToDate para todos os sócios adimplentes. O Dr. Cristiano Barbosa Campanholo, 1º Tesoureiro, divulgou o balanço fiscal desta gestão.

Após votação, foi eleita a Diretoria e o Conselho Fiscal e Consultivo para o Biênio 2018/2019, tendo como presidente o Dr. Rubens Bonfiglioli.

Durante a assembleia, o Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto, presidente da Sociedade Paulista de Reumatologia – Biênio 2016/2017 –, apresentou sua nova Diretoria e homenageou o Dr. Dawton Yukito Torigoe.



Assembleia Geral Ordinária da Sociedade Paulista de Reumatologia: (1) Dr. Rubens Bonfiglioli. (2) Homenagem ao Dr. Dawton Y. Torigoe. (3) Eduardo Ferreira Borba Neto. (4) Participantes do evento.

DIRETORIA EXECUTIVA 2016/2017

Presidente	Eduardo Ferreira Borba Neto	FMUSP
Vice-Presidente	Rubens Bonfiglioli	PUCCAMP
Diretora Científica	Danieli Castro Oliveira de Andrade	FMUSP
1ª Secretária	Sandra Hiroko Watanabe	Unifesp
2ª Secretária	Simone Appenzeller	UNICAMP
1ª Tesoureira	Renata Ferreira Rosa	HSPE
2º Tesoureiro	Renê D. Ribeiro de Oliveira	USP – Ribeirão Preto
Conselho Fiscal e Consultivo	Ari Stiel Radu Halpern	FMUSP
	José Carlos Mansur Szajubok	FMABC
	Luiz Carlos Latorre	Hospital Heliópolis
	Paulo Louzada Jr.	USP – Ribeirão Preto
	Dawton Yukito Torigoe	Santa Casa/SP

DIRETORIA EXECUTIVA 2018/2019

Presidente	Rubens Bonfiglioli	PUCCAMP
Vice-Presidente	Marcelo de Medeiros Pinheiro	Unifesp
Diretora Científica	Karina Rossi Bonfiglioli	FMUSP
1º Secretário	José Carlos Mansur Szajubok	FMABC
2º Secretário	André Marun Lyrio	PUCCAMP
1º Tesoureiro	Manoel Barros Bértolo	UNICAMP
2º Tesoureiro	Júlio César Bertacini de Moraes	FMUSP
Conselho Fiscal e Consultivo	José Carlos Mansur Szajubok	FMABC
	Luiz Carlos Latorre	Hospital Heliópolis
	Paulo Louzada Jr.	USP – Ribeirão Preto
	Dawton Yukito Torigoe	Santa Casa/SP
	Eduardo Ferreira Borba Neto	FMUSP

3ª JORNADA DE REUMATOLOGIA DO ABC E LITORAL

Foi realizada no período de 18 a 19 de dezembro de 2015, no Sofitel Guarujá Jequitimar, Guarujá, SP, a 3ª Jornada de Reumatologia do ABC e Litoral. O evento contou com a participação de importantes reumatologistas da região, que puderam atualizar-se com palestras sobre artrite reumatoide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e espondiloartrites.



3ª Jornada de Reumatologia do ABC e Litoral: (1) Abertura do evento (da esquerda para a direita): Dr. Célio Roberto Gonçalves, Dr. João Perchiavalli Filho, Dr. Dawton Yukito Torigoe, Dr. Abel Pereira de Souza Jr. e Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto. (2) Participantes do evento.

Fórum de Debates em Reumatologia **2016**

Sempre às terças-feiras, às 20 horas

Local: Associação Médica Brasileira – Auditório Nobre “Prof. Dr. Adib Jatene” – Rua São Carlos do Pinhal, 324 – Bela Vista (próximo ao Maksoud Plaza Hotel) – São Paulo – SP.

Estacionamento conveniado: Feller Estacionamentos – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Local da confraternização: Avenida Paulista Hotel – Rua São Carlos do Pinhal, 200 – Bela Vista (esquina com a Alameda Joaquim Eugênio de Lima).

Participe e incentive a participação de seus colegas reumatologistas. Após os debates, você é nosso convidado para degustar um ótimo jantar no restaurante do hotel.

PRÓXIMOS ENCONTROS:

- **5 DE ABRIL – UNICAMP**
- **3 DE MAIO – HOSP. HELIÓPOLIS**
- **2 DE AGOSTO – REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA**
- **13 DE SETEMBRO – UNIFESP**
- **4 DE OUTUBRO – SANTA CASA**



Agenda 2016

12 DE OUTUBRO
DIA MUNDIAL DA ARTRITE

NACIONAIS

► XXIII Jornada Norte-Nordeste de Reumatologia

Local: Centro de Convenções do Hotel Tambaú,
João Pessoa-PB

Data: 21 a 23 abril

Contato: <http://www.jornadannereumatologia2016.org/inscreva-se.php>

► ReumaRio 2016

Local: Windsor Atlântica Hotel-Copacabana,
Rio de Janeiro-RJ

Data: 29 e 30 de abril

Contato: <http://www.reumatorj.com.br>

► 22º Encontro de Reumatologia Avançada – ERA

Local: Hotel Tivoli Mofarrej, São Paulo-SP

Data: 12 a 14 maio

Contato: <http://www.eventus.com.br/era2016>

► VII Congresso Interdisciplinar de Dor da USP (Cindor 2016)

Local: Centro de Convenções Rebouças,
São Paulo-SP

Data: 6 a 9 de julho

Contato: <http://www.cindor.com.br>

► XX Jornada do Cone-Sul de Reumatologia e VII Jornada Paranaense de Reumatologia

Local: Foz do Iguaçu-PR

Data: 23 a 25 junho

Contato: <http://www.reumatoconesul2016.com.br>

► XXXIII Congresso Brasileiro de Reumatologia

Local: Brasília-DF

Data: 24 a 27 agosto

Contato: <http://http://sbr2016.com.br>

INTERNACIONAIS

► XIX Congresso da Liga Panamericana de

Associações de Reumatologia (PANLAR 2016)

Local: Centro de Convenções Megapolis, Cidade do Panamá, Panamá

Data: 11 a 14 abril

Contato: <http://www.panlar2016.org>

► American College of Rheumatology Annual

Meeting (ACR 2016)

Local: Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC (EUA)

Data: 11 a 16 de novembro

Contato: <http://acrannualmeeting.org>

► The European League Against Rheumatism

(EULAR 2016)

Local: Londres, Reino Unido

Data: 8 a 11 junho

Contato: <http://www.congress.eular.org>

mensal
Simponi®: anti-TNF humano, subcutâneo,
com administração mensal.¹

- ✓ Eficácia sustentada no longo prazo^{2,3,4}
- ✓ Baixa taxa de reações no local da aplicação^{1,5}
- ✓ Fácil administração⁶

Desenvolvido para a
conveniência do paciente⁶

SIMPONI® Mensal: 50mg,
uma vez ao mês, sempre
no mesmo dia.¹



Referências:

1. Bula de SIMPONI®. Data de publicação no site da ANVISA 16/05/2014. 2.- Keystone, EC et al. Final 5-Year Safety and Efficacy Results of a Phase 3, Randomized Placebo-Controlled Trial of Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Prior Treatment With Metotrexate. American College of Rheumatology Congress; 2013 Oct 25-30; San Diego, CA. 3.- Deodhar A, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2015 Apr; 74(4):757-61. INFOC No: 25387477. 4.- Kavanaugh A, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis. 2014 Sep; 73(9):1689-94. INFOC No: 24748630. 5. Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Core Evidence 2009;4:159-170. INFOC N°:20694072. 6. Schulze-Koops H et al. Factors influencing the patient evaluation of injection experience with the SmartJect autoinjector in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015 Mar-Apr;33(2):201-8. INFOC No: 25664404.

SIMPONI® (golimumabe). Forma farmacêutica e apresentações: Solução injetável de 50 mg/0,5 mL de golimumabe, em embalagem com 1 caneta aplicadora. Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Manter a caneta aplicadora na embalagem original a fim de protegê-la da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação. **USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO. Indicações:** tratamento da artrite reumatóide (AR) ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia com medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD), incluindo metotrexato (MTX), foi inadequada ou em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. SIMPONI® pode ser usado em pacientes previamente tratados com um ou mais inibidor(es) de TNF. SIMPONI®, em combinação com metotrexato, também demonstrou reduzir a taxa de progressão do dano articular, conforme avaliação por raio-X, melhorar a função física e a qualidade de vida relacionada à saúde; tratamento de artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta à terapia prévia com DMARD foi inadequada; tratamento da espondilite anquilosante (EA) ativa em pacientes adultos quando a resposta à terapia convencional foi inadequada. **Posologia:** para todas as indicações, SIMPONI® 50 mg é administrado na forma de uma injeção subcutânea uma vez ao mês, sempre no mesmo dia de cada mês. **Contraindicações:** hipersensibilidade a golimumabe ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacteriana (tuberculose), fungica invasiva e oportunistas, até mesmo fatalidades, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo SIMPONI®. SIMPONI® não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Deve-se ter precaução quando considerar o uso de SIMPONI® em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco em potencial para infecção quando apropriado. Os pacientes devem ser avaliados quanto a fatores de risco para tuberculose e testados quanto à tuberculose latente antes do tratamento com SIMPONI®. O tratamento da tuberculose latente deve ser iniciado antes da terapia com SIMPONI®. Ocorreram casos de tuberculose ativa em pacientes tratados com SIMPONI® durante e após o tratamento para tuberculose latente. Os pacientes recebendo SIMPONI® devem ser monitorados rigorosamente quanto aos sinais e sintomas de tuberculose ativa, incluindo pacientes que apresentaram resultado de teste negativo para tuberculose latente, pacientes que estão em tratamento para tuberculose latente, ou pacientes que foram previamente tratados para infecção de tuberculose. O uso de agentes bloqueadores de TNF foi associado com a reativação do vírus da hepatite B em pacientes portadores crônicos. Os portadores crônicos de hepatite B devem ser adequadamente avaliados e monitorados antes e durante o tratamento com SIMPONI®, assim como por vários meses após a sua descontinuação. Não é conhecido o papel potencial da terapia bloqueadora de TNF no desenvolvimento de malignidades. Deve-se tomar cuidado ao considerar a terapia bloqueadora de TNF para pacientes com histórico de malignidade, ou quando se considera a continuação do tratamento em pacientes que desenvolvem malignidade; insuficiência cardíaca congestiva; eventos neurológicos; reações hematológicas; reações alérgicas. Vacinas de vírus vivos / Agentes terapêuticos infecciosos: O uso de outros agentes terapêuticos infecciosos, tais como bactérias vivas atenuadas podem resultar em infecções clínicas, incluindo infecções generalizadas. Não é recomendado que agentes terapêuticos infecciosos sejam administrados com SIMPONI®. **Gravidez e lactação:** O golimumabe atravessa a placenta. Após o tratamento com outro anticorpo monoclonal bloqueador de TNF durante a gravidez, o anticorpo foi detectado por até 6 meses no soro de bebês nascidos de pacientes tratadas. Consequentemente, estes bebês podem estar sob risco aumentado de infecção. A administração de vacinas vivas em bebês expostos ao golimumabe no período gestacional não é recomendada durante os 6 meses posteriores à última injeção de golimumabe administrada na gestante. Não se sabe se SIMPONI® pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. SIMPONI® só deve ser administrado em gestantes se for claramente necessário. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Interações medicamentosas:** não foram realizados estudos de interação medicamentosa específicos com SIMPONI®. A combinação de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas doenças de SIMPONI®, incluindo anacinra e abatacepte não é recomendada. Vacinas de vírus vivos não devem ser administradas concomitantemente a SIMPONI®. Não foi observado efeito significativo do metotrexato na depuração de SIMPONI® administrado por via intravenosa. Após a administração subcutânea, o uso concomitante de metotrexato resultou em concentrações maiores de SIMPONI® no estado de equilíbrio em pacientes com AR, AP ou EA. No entanto, os dados não sugerem uma necessidade de ajuste de dose de SIMPONI® ou metotrexato. **Reações adversas mais frequentes:** Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite), infecções bacterianas (como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fungicas superficiais, abscesso, aumento na alanina aminotransferase, aumento no aspartato aminotransferase, anemia, autoanticorpos positivos, reações alérgicas não-graves, tortura, parestesia, hipertensão, erupção cutânea, alopecia, pirexia, reação no local da aplicação (eritema no local da aplicação, urticária, endurecimento, dor, hematoma, prurido, irritação, parestesia). Superdose: recomenda-se que o paciente seja **monitorado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente. Venda sob prescrição médica. Ao persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado.** JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA. MS 1.1236.3405. Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 16/05/2014. INFOC 0800.7013017 – www.janssen.com.br. - Cód. CCDS0514.

Contraindicações: este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações medicamentosas:** a combinação de SIMPONI® com outros medicamentos biológicos usados para tratar as mesmas condições de SIMPONI®, incluindo anacinra e abatacepte não é recomendada.



INFOC
Informações Clínicas
0800 7013017
www.janssen.com.br

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



**SOCIEDADE
PAULISTA DE
REUMATOLOGIA**