

ARTRITE REUMATÓIDE E ATEROSCLEROSE

CLAITON VIEGAS BRENOL*, ODIRLEI ANDRÉ MONTICIELO, RICARDO MACHADO XAVIER, JOÃO CARLOS TAVARES BRENOL

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença sistêmica inflamatória de etiologia auto-imune, caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva, principalmente de pequenas articulações. Associa-se ao aumento da prevalência de doença arterial coronariana, com alta mortalidade cardiovascular. Isto se deve a um processo de aterogênese acelerada, que não é explicado somente pela presença dos tradicionais fatores de risco como tabagismo, hipercolesterolemia, idade, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica. Níveis elevados de velocidade de sedimentação globular e proteína C reativa se correlacionam diretamente com o aumento de eventos cardiovasculares. Citocinas pró-inflamatórias contribuem com a disfunção endotelial, resistência insulínica, dislipidemia, efeitos pró-trombóticos e estresse oxidativo, que são fundamentais para o processo aterogênico. O conhecimento atual da etiopatogênese da aterosclerose na AR permite identificar fatores de risco implicados no processo aterosclerótico que podem ser melhor controlados, o que poderia resultar na diminuição do surgimento e na desaceleração deste processo e conseqüente redução da morbidade e mortalidade associadas à doença cardiovascular.

*Correspondência

Endereço: Serviço de Reumatologia do HCPA – Rua Ramiro Barcelos 2350, 6º andar, sala 645, CEP 90035-903 – Porto Alegre – RS
Telefone / Fax: 051 21018340 / 051 33313834
claiton.brenol@gmail.com

UNITERMOS: Artrite reumatóide. Aterosclerose. Fatores de risco

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença sistêmica inflamatória de etiologia auto-imune. Caracteriza-se basicamente por sinovite crônica, simétrica e erosiva, preferencialmente de articulações periféricas, e a maioria dos pacientes apresenta fator reumatóide positivo¹. Tem prevalência de, aproximadamente, 1% na população brasileira, similar à literatura mundial, e predominante no sexo feminino, com tendência a surgir após à quarta década de vida, com pico de incidência na quinta década. A AR é uma doença muito heterogênea em termos de gravidade e ritmo de progressão da inflamação articular, presença de manifestações extra-articulares e de resposta ao tratamento farmacológico. Seu diagnóstico é realizado por meio da associação de manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais.

Existe definido aumento da prevalência de doença arterial coronariana com alta mortalidade cardiovascular em pacientes com AR^{2,3}. Este aumento no risco de doença cardiovascular (DCV) é conseqüência da aterosclerose acelerada vista nestes pacientes, o que está sendo alvo de investigação⁴. Isto ocorre concomitante aos clássicos fatores de risco já descritos como tabagismo, hipercolesterolemia, idade, diabetes melito (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁵. Componente inflamatório relacionado à própria doença de base, caracterizado por infiltrado na camada intimal das artérias por monócitos ativados e células T e produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, assim como a presença de auto-anticorpos⁶.

O objetivo deste estudo é revisar os mecanismos etiopatogênicos da AR e os fatores implicados no desenvolvimento de aterosclerose nos pacientes com AR, avaliando os efeitos deste fenômeno na morbidade e mortalidade destes pacientes.

Fisiopatogênese da artrite reumatóide

O evento inicial da doença é o processo inflamatório principiado na membrana sinovial com infiltrado de linfócitos e macrófagos. Este pode adquirir uma estrutura similar ao de tecidos linfóides terciários, com predomínio de linfócitos T CD4+. A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam à formação do "pannus" (tecido sinovial proliferado), que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular, com destruição progressiva⁷. As perdas focais de osso marginal e subcondral contribuem decisivamente para a morbidade da doença. Estudos em tecidos humanos e provenientes de modelos animais apontam o osteoclasto como a principal célula envolvida neste processo. A ativação e o recrutamento de tais células são influenciados por citocinas e mediadores inflamatórios. Apesar da identificação de mais de 100 diferentes tipos de citocinas, quimiocinas e outros fatores envolvidos na patogênese da AR, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α – tumoral necrosis factor) continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação por meio da ativação dos osteoclastos⁸.

A produção de citocinas, predominantemente as pró-inflamatórias, tem papel fundamental na iniciação e perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial. A resposta T auxiliar do tipo I gera a produção de interferon-gama (IFN- γ), que estimula a liberação de TNF- α , interleucina-1 beta (IL-1 β) e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais⁹.

As funções desempenhadas pelos linfócitos B têm sido reconhecidas como significativas na patogênese da AR. A migração de células T e B com formação de agregados com estrutura de folículos terciários, a expressão de moléculas co-estimulatórias (CD 154) e a produção aumentada de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10

(IL-10), que estimulam linfócitos B, são indicadores da hiperatividade destas células na doença¹⁰.

Radicais reativos de oxigênio e nitrogênio também têm papel na patogênese da AR. Radicais reativos de oxigênio, como o superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e ácido hipocloroso, bem como radicais reativos de nitrogênio, como óxido nítrico e peroxinitrito, contribuem significativamente para o dano tecidual¹¹.

Sobrevida na artrite reumatóide

Pacientes com AR apresentam taxas aumentadas de mortalidade, em comparação à população em geral. Estudo americano demonstrou uma razão de mortalidade padronizada de 1,27 (95% CI 1,13-1,41)¹². Pacientes portadores de AR têm uma sobrevida menor do que a população em geral. A expectativa de vida pode cair de três a dez anos, dependendo da gravidade e da idade de início da doença¹³. As causas de morte descritas com maior frequência são DCV e cerebrovascular, infecções, doenças linfoproliferativas e complicações gastrointestinais e relacionadas à AR. Dentre os fatores preditivos de mortalidade, estão inclusos idade avançada, incapacidade funcional, número de articulações acometidas, fator reumatóide positivo, nódulos reumatóides e velocidade de sedimentação globular (VSG) elevada^{14,15}.

Aterosclerose na artrite reumatóide

A principal causa de morte em pacientes com AR é a DCV. A mortalidade por DCV é maior na AR, em comparação com a população em geral¹⁶. O risco de morte por DCV é duas vezes maior nos portadores de AR, em comparação com controles da mesma faixa etária¹⁶.

Em 2001, del Rincon et al. publicaram o primeiro estudo que avaliou risco cardiovascular em pacientes com AR, tanto para eventos fatais, quanto para não-fatais. A incidência aumentada de eventos cardiovasculares na AR ocorreu independentemente dos fatores de risco tradicionais, sugerindo que mecanismos adicionais podem ser responsáveis pela DCV na AR¹⁷.

Em 2002, Goodson et al. publicaram o primeiro estudo demonstrando aumento das taxas de mortalidade por DCV nos anos iniciais de apresentação de poliartrite inflamatória com fator reumatóide positivo².

Em 2003, Solomon et al. estudaram um subgrupo de 527 mulheres, com diagnóstico de AR, que pertenciam ao Nurse's Health Study, uma coorte prospectiva que acompanhou mais de cem mil mulheres. Foram encontradas incidências de infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular fatal e não-fatal significativamente maiores entre as pacientes com AR (272 versus 96 para cada cem mil pessoas por ano, com risco relativo de 3,1). Este aumento foi encontrado em pacientes cuja duração média da doença era de dez anos¹⁸. Os mesmos autores, no ano de 2006, encontraram aumento de DCV em pacientes com AR, em estudo com mais de 20 mil jovens adultos canadenses¹⁹.

A AR foi fator de risco independente para aumento da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas comuns e

femorais, que se correlacionou com gravidade e cronicidade da doença reumatológica^{20,21}. A espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas comuns têm correlação direta com a presença de doença coronariana²².

Pacientes portadores de angina instável apresentam níveis aumentados da linhagem de células T CD4+CD28-, o que não foi verificado em portadores de angina estável²³. Esta subpopulação de linfócitos T foi originalmente descrita em pacientes com AR e associada à presença de doença extra-articular, especialmente vasculite²⁴. O achado foi confirmado em trabalho conduzido com pacientes portadores de AR e doença coronariana recente, no qual foi verificado também um risco aumentado para doença coronariana em múltiplos vasos nestes pacientes²⁵. Contudo, vasculite reumatóide não parece ser o fator desencadeante da vasculopatia nos pacientes com AR, devido à raridade desta manifestação e ao fato de dificilmente comprometer o leito vascular coronariano isoladamente.

Pacientes com AR têm, significativamente, menos sintomas relacionados à DCV, principalmente angina, sendo mais propensos a desenvolverem infarto do miocárdio silencioso. Isto poderia estar relacionado à menor mobilidade, devido à doença articular, vista nestes pacientes, o que não permitiria ao paciente realizar esforço que desencadeasse angina. O uso crônico de medicações, como antiinflamatórios não hormonais e glicocorticóides, poderia contribuir alterando a percepção de dor. O aumento do risco de DCV em pacientes com AR pode também preceder o surgimento e o diagnóstico da AR, como visto pelo trabalho publicado por Maradit-Kremers et al., em 2005²⁶.

Fatores adicionais também poderiam ter importância no processo de aterogênese visto na AR. Um exemplo é o sedentarismo e a inatividade física, observada freqüentemente nos pacientes com AR. Sintomas de natureza musculoesquelética determinam diminuição da realização de exercícios físicos por estes pacientes. Estudo conduzido por Eurenus et al. confirmou que pacientes com AR exercitam-se menos do que o recomendado pelos programas de saúde pública²⁷.

Fatores de risco cardiovasculares convencionais na artrite reumatóide

Como a importância da DCV na AR foi apenas recentemente reconhecida, poucos estudos para avaliação de frequência de fatores de risco foram realizados, e os resultados são controversos.

O tabagismo foi mais prevalente em pacientes com AR que nos controles, em dois estudos^{28,29}. Numa coorte do norte da Suécia, os autores não observaram correlação entre eventos cardiovasculares (ECV) e tabagismo na AR³⁰. Já Wolfe et al. constataram um risco maior de DCV, que se correlacionou com o número de cartelas fumadas³¹. Corroborando os resultados deste estudo, foi constatado um aumento da prevalência e severidade de calcificações coronarianas em pacientes com AR, que se correlacionou levemente com o tabagismo (RC 1.02 p=0.04)³². Em apenas um estudo o tabagismo não foi mais prevalente em pacientes com AR³³, porém Godsson et al. mostraram, em recente

estudo caso-controle prospectivo, que o tabagismo aumenta o risco de DCV antes do surgimento de poliartrite inflamatória soropositiva³⁴.

Pacientes com AR têm índices de massa corporal mais elevados do que os controles na população em geral, segundo alguns estudos²⁹. Porém, os pacientes com doença em atividade têm índices de massa corporal menores³⁵. Kremers et al. evidenciaram que baixos índices de massa corporal correlacionaram-se com o aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes com AR, após ajuste de outros fatores de risco para DCV²⁶.

Hipertensão arterial sistêmica também parece ser mais comum em pacientes com AR. No estudo conduzido por del Rincon et al., a pressão arterial foi maior nos pacientes com AR do que nos controles¹⁷. Também existem evidências que mostram que a inflamação crônica, com liberação de grande quantidade de mediadores inflamatórios, poderia contribuir para a maior prevalência de HAS, com conseqüente aumento do risco para DCV³⁶.

Alguns estudos investigaram os níveis de lipídios na AR, e os resultados são controversos. Sabe-se que altos níveis de colesterol LDL e baixos níveis de colesterol HDL são fatores de risco importantes para a aterosclerose e o desenvolvimento de DCV. Svenson et al. encontraram níveis menores de colesterol total, LDL, VLDL e HDL, em pacientes com AR e espondiloartropatias sem tratamento, em comparação com controles saudáveis. Tais níveis foram diretamente correlacionados com a atividade inflamatória³⁷. Paradoxalmente, vários autores têm evidenciado um modelo de dislipidemia para pacientes com AR, caracterizado por baixos níveis de colesterol total, com baixos níveis de colesterol HDL e altos níveis de colesterol LDL³⁸. Também foram observados níveis maiores de colesterol total, colesterol LDL e lipoproteína (a) em mulheres portadoras de AR, em comparação com mulheres hígdas³⁹. Outros autores também encontraram níveis aumentados de lipoproteína (a) na AR^{40, 41}. De acordo com observações anteriores, Dursunoglu et al. demonstraram uma correlação positiva entre níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e níveis de lipoproteína (a), enquanto a correlação com níveis de colesterol HDL foi negativa ($r=0.83$ and $P<0.0001$, $r=-0.49$ and $P<0.0001$, respectivamente)⁴².

Quanto à avaliação de associação do DM com AR, em 1.460 portadores de AR, a prevalência de DM não foi diferente da população em geral⁴³. Porém, a inflamação crônica observada nos pacientes com AR pode desencadear um estado de resistência à insulina e prejudicar a função das células beta pancreáticas³⁸, levando a alterações metabólicas que determinam maior risco de DCV, como é observado nos pacientes com DM. O TNF- α é um importante mediador da resistência à insulina em obesos e diabéticos por impedir a captação de glicose pelo músculo esquelético⁴⁴. O tratamento com anticorpos monoclonais que bloqueiam o TNF- α têm diminuído o estado de resistência à insulina⁴⁵.

A presença de auto-anticorpos IgG contra LDL-oxidada tem sido constatada na AR. Ela se correlacionou ao grau de aterosclerose nas carótidas de pacientes com AR e sua presença ocorreu independente de fatores de risco para DCV⁴⁶.

Fatores de risco cardiovasculares próprios da artrite reumatóide

Com base nos dados disponíveis, não é possível explicar o excesso de risco cardiovascular em portadores de AR por meio dos fatores de risco convencionais^{17,38}. A seguir, são enumerados alguns fatores de risco cardiovasculares inerentes ao curso da artrite e ao seu manejo terapêutico.

Alguns estudos têm evidenciado a associação de glicocorticóide com DCV e mortalidade^{47, 48}. O mecanismo exato pelo o qual a prednisona poderia afetar as coronárias permanece incerto. Sabe-se que pode aumentar o colesterol ou os triglicérides de modo dose-dependente⁴⁹, causar hipertensão por retenção de sal e água e levar à intolerância aos carboidratos⁵⁰. Outros pesquisadores não constataram uma associação direta entre o uso de glicocorticóide e a mortalidade por DCV^{30, 51}. O aumento da espessura da parede de artérias carótidas comuns e femorais não foi mais significativo em pacientes com AR em uso de antiinflamatórios, glicocorticóides ou metotrexato (MTX)⁵².

O uso de MTX também pode contribuir com risco cardiovascular pelo potencial de induzir hiperhomocisteinemia^{52, 53}. A hiperhomocisteinemia tem sido considerada fator de risco independente para DCV. Apresenta toxicidade direta sobre as células endoteliais, aumentando a oxidação do LDL, e tendo efeitos pró-trombóticos. Esta pode ser diminuída pelo uso concomitante de ácido fólico⁵⁴. Apesar da observação, numa coorte de 1240 pacientes com AR foi verificado um benefício substancial na sobrevida dos usuários de MTX, principalmente em função da redução de eventos cardiovasculares⁵⁵. A sulfasalazina pode desempenhar o mesmo papel também pelo seus efeitos no metabolismo do folato⁵⁶. Alguns autores mostraram associação entre níveis de homocisteína e inflamação, sendo que o uso de corticóide em doses altas reduziu os níveis plasmáticos de homocisteína⁵⁷.

Outros marcadores pró-trombóticos também têm sido encontrados elevados, de forma significativa, em pacientes com AR. Dentre eles, já foram citados fibrinogênio, fator de Von Willebrand, D-dímeros da fibrina e fator ativador do plasminogênio tecidual⁵⁸. Trombocitose e elevação de citocinas pró-trombóticas com IL-6 e TNF- α também foram descritas.

O componente inflamatório da aterosclerose apresenta algumas similaridades com o processo inflamatório da AR, como níveis elevados de PCR, citocinas e fibrinogênio. É possível que a inflamação sistêmica da AR acelere a aterosclerose². Os níveis elevados de PCR aumentam o risco de evento cardiovascular^{59, 60}. Além da PCR, outros marcadores da inflamação que se relacionam com evento cardiovascular incluem IL-6, moléculas intercelulares de adesão do tipo I solúveis, amilóide A e fibrinogênio^{38, 61}. Níveis aumentados de VSG também têm se correlacionado com risco aumentado para doença aterosclerótica na AR^{32, 62}.

Em estudo de casos de AR e controles pareados por idade, sexo, raça, e fatores de risco para aterosclerose, no qual os pacientes foram submetidos a método de imagem ultrasonográfico para avaliar risco aterosclerótico em carótidas e femorais, foi constatado um maior risco nos pacientes com doença de mais longa evolução⁶³.

Apesar de ser decisiva a presença de fatores de risco cardiovasculares próprios da AR, a coexistência destes com fatores tradicionais parece modificar o efeito de ambos. Ao medir a espessura das camadas íntima e média de carótidas de portadores de AR, autores verificaram uma significativa interação entre o número de fatores de risco cardiovasculares e VSG, sugerindo que o efeito da VSG variou conforme o número de fatores de risco. A gravidade das manifestações clínicas da AR foi mais relevante que os fatores de risco tradicionais no aumento da espessura das camadas arteriais de jovens, em comparação aos pacientes mais idosos⁶².

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de DCV e a alta mortalidade cardiovascular em pacientes com AR não podem ser explicados, simplesmente, pela presença dos tradicionais fatores de risco para aterosclerose. A presença do processo inflamatório crônico resulta no surgimento precoce de aterosclerose nestes pacientes. Níveis de VSG e PCR se correlacionam diretamente com aumento de eventos cardiovasculares futuros. A presença das citocinas pró-inflamatórias, dentre elas especialmente o TNF- α , contribui para o surgimento da disfunção endotelial, resistência insulínica, dislipidemia, efeitos pró-trombóticos e estresse oxidativo, que são fundamentais como fatores pró-aterogênicos. Além disso, fatores de risco já conhecidos, como HAS, DM, obesidade, sedentarismo e tabagismo, quando somados à AR, resultam na aceleração do processo de aterogênese.

O conhecimento atual da etiopatogênese da aterosclerose na AR permite identificar inúmeros fatores de risco implicados no processo aterosclerótico. A abordagem preventiva e terapêutica, para melhorar o controle destes fatores, surge como um desafio, podendo resultar na diminuição do surgimento e na desaceleração deste processo. Tal fato determinaria a redução da morbidade e mortalidade cardiovascular, permitindo maior sobrevida para pacientes com AR. Um exemplo seria a intensificação do tratamento da dislipidemia, da HAS e do DM, além do estímulo à cessação do tabagismo e à manutenção de um programa de exercícios físicos regulares. Concomitante, haveria preocupação maior com o melhor controle do processo inflamatório da doença de base, o que tradicionalmente é feito com o emprego de antiinflamatórios não hormonais, glicocorticóides e drogas modificadoras da progressão da AR, como antimaláricos, sulfassalazina, metotrexato e leflunomida. Além disso, nos últimos anos tem surgido evidência científica consistente do efeito das drogas biológicas, dentre elas o infliximabe, o etanercepte, o adalimumabe e o rituximabe, no efetivo controle da atividade inflamatória da AR, e muito promissoras no sentido de diminuir os fatores relacionados com o surgimento a progressão da aterosclerose⁶⁴⁻⁶⁸. Porém, ainda existem muitas dúvidas a serem esclarecidas, principalmente no campo das complexas inter-relações entre mediadores inflamatórios e aterogênese, assim como na identificação de ferramentas que permitam a detecção precoce das alterações pró-aterogênicas vistas nos pacientes com AR.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory autoimmune disease characterized by symmetric, erosive and chronic synovitis, especially of minor joints. It is associated with increased prevalence of cardiovascular disease and with high mortality. This occurs because of an accelerated atherogenic process, explained by traditional cardiovascular risk factors such as smoking, hypercholesterolemia, age, diabetes mellitus and systemic arterial hypertension. High levels of hemossedimentation velocity and C-reactive protein are directly correlated with increased cardiovascular events. Pro-inflammatory cytokines contribute with endothelial dysfunction, insulin resistance, dyslipidemia, prothrombotic effects and oxidative stress that are at the basis of the atherogenic process. Recent information about atherosclerosis in rheumatoid arthritis allows for identification of the risk factors involved in atherosclerosis that can be best controlled. This could result in a reduced manifestation of the process and its cutback, with consequent decrease of mortality and morbidity related to rheumatoid arthritis. [Rev Assoc Med Bras 2007; 53(5): 465-70]

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. Risk factors.

REFERÊNCIAS

1. Kelley WN, Ruddy, S., Sledge, C.B. eds. Textbook of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
2. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2010-9.
3. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:36-40.
4. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3444-9.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
6. Harris ED. Rheumatoid arthritis. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
7. Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:218-22.
8. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol.* 1999;90:65-78.
9. Dorner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:246-52.
10. Bauerova K, Bezek A. Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Gen Physiol Biophys.* 1999;18(Spec No):15-20.
11. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46:625-31.
12. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4:130-6.
13. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to

1992. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:29-37.
14. Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogonian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2425-33.
 15. Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1984;23:92-9.
 16. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2737-45.
 17. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-7.
 18. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1608-12.
 19. Bartoloni Bocci E, Marchesi S, Delle Monache F, Vaudo G, Giordano A, Ragni Alunni F, et al. [Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity]. *Reumatismo.* 2005;57:16-21.
 20. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1833-40.
 21. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, Van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation.* 1999;100:951-7.
 22. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation.* 1999;100:2135-9.
 23. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124-6.
 24. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R984-91.
 25. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
 26. Eurenus E, Stenstrom CH. Physical activity, physical fitness, and general health perception among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:48-55.
 27. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39:732-5.
 28. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1955-61.
 29. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24:445-51.
 30. 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.
 31. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3045-53.
 32. Hazes JM, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, De Vries RR, Cats A. Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:980-2.
 33. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:731-6.
 34. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol.* 2002;85:89-99.
 35. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension.* 2001;38:399-403.
 36. Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med.* 1987;147:1912-6.
 37. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R634-43.
 38. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol.* 2004;31:1746-53.
 39. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:443-7.
 40. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:1701-4.
 41. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, Tanriverdi H, Cobankara V, Kaftan A, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int.* 2005;25:241-5.
 42. Hakala M, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Koivisto O, Isomaki H. No association between rheumatoid arthritis and insulin dependent diabetes mellitus: an epidemiologic and immunogenetic study. *J Rheumatol.* 1992;19:856-8.
 43. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996;271:665-8.
 44. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51:447-50.
 45. Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:482-6.
 46. Del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3813-22.
 47. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Isomaki H. Death attributed to antirheumatic medication in a nationwide series of 1666 patients with rheumatoid arthritis who have died. *J Rheumatol.* 1995;22:2214-7.
 48. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism.* 1984;33:521-6.
 49. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med.* 1987;83:503-8.
 50. Raynaud JP. Cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: how harmful are corticosteroids? *J Rheumatol.* 1997;24:415-6.
 51. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1489-97.
 52. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:658-65.
 53. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol.* 1998;25:441-6.

54. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173-7.
55. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:79-84.
56. Lazzerini PE, Capocchi PL, Bisogno S, Galeazzi M, Marcolongo R, Pasini FL. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:694-5.
57. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:640-4.
58. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219-23.
59. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
60. Wallberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapaa-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:875-82.
61. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary D H, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3413-23.
62. Abu-Shakra M, Polychuck I, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:18-23.
63. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:373-9.
64. Serio B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:414-9.
65. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:83-6.
66. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55:150-3.
67. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1428-32.

Artigo recebido: 20/6/07
 Aceito para publicação: 13/7/07
