

Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares

Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease

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

RESUMO

A maior prevalência das doenças cardiovasculares, particularmente da doença coronária, está bem estabelecida na artrite reumatóide (AR). Este trabalho, envolvendo uma revisão extensa da literatura, analisa as evidências epidemiológicas apontando as doenças cardiovasculares como a maior causa de mortalidade prematura na AR, os fatores de risco para doença coronária, a relação entre aterosclerose e AR, os mecanismos fisiopatológicos desta associação, incluindo o papel direto e indireto do processo inflamatório sistêmico e as características da doença coronária na AR. Finalmente, é destacada a importância dos cuidados preventivos para este paciente reumatóide com alto risco de eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: aterosclerose, artrite reumatóide, doença coronária, doença cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica comum, com uma prevalência mundial de 0,4%⁽¹⁾ a 1,9%⁽²⁾. No Brasil, os poucos estudos realizados mostram um valor entre 0,2 e 1%^(3,4). A doença evolui com graus variáveis de incapacidade funcional e está associada a taxas de morbidade e mortalidade aumentadas em comparação à população normal. Doenças cardiovasculares (DCV) são as principais responsáveis por estes dados preocupantes^(5,6,7,8). Esta associação, DCV e AR, é o tema desta revisão, que procura abranger os aspectos relevantes deste problema tão complexo.

MORTALIDADE NA ARTRITE REUMATÓIDE

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

O primeiro estudo comparando a mortalidade dos pacientes com AR em relação à população geral foi de Cobb *et al*⁽⁹⁾, no início dos anos 50. Ao acompanhar 583 pacientes por um período médio de 9,6 anos, este trabalho demonstrou que a AR, ao contrário do consenso geral, era uma doença grave, associada a uma menor sobrevida. Neste estudo, houve

ABSTRACT

The increased prevalence of cardiovascular disease (CVD) in rheumatoid arthritis (RA) patients is by now largely recognized. The purpose of this extensive literature review is to analyze the epidemiological evidences of CVD, particularly coronary heart disease (CHD), as the leading cause of early death in RA, the presence of coronary risk factors, the relationship between RA and atherosclerosis, the shared physiopathology mechanisms, including the systemic inflammatory process and the peculiarities of CHD in the rheumatoid population. Lastly, given the burden of cardiovascular disease in this population, it is emphasized the importance of preventive care in these high risk patients.

Keywords: atherosclerosis, rheumatoid arthritis, coronary disease, cardiovascular disease.

um aumento de 30% na mortalidade dos pacientes com AR.

A partir de 1970, diversos estudos enfocaram a questão da sobrevida dos pacientes com AR e todos mostraram uma maior taxa de mortalidade (Tabela 1).

Nesses estudos, o *standard mortality ratio* (SMR), ou seja, a razão entre a mortalidade observada e a esperada, variou de 1,1 a 3,0, sendo que a média, na análise conjunta de todos os estudos de mortalidade, foi 1,70⁽²⁹⁾.

A análise dos estudos *post mortem* mostra que a AR levando ao óbito é incomum. De fato, complicações da AR, como por exemplo, pericardite, vasculite sistêmica ou compressão medular por subluxação atlanto-axial são raramente relatadas em laudos de necropsias⁽³¹⁾.

MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Com poucas exceções^(28, 32-34), a maioria dos estudos epidemiológicos demonstrou que a mortalidade cardiovascular está aumentada na AR^(10, 13-15, 17, 21, 26, 35, 36) (Tabela 2). A mortalidade nestes pacientes é devida ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e à insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Estima-se ser duas vezes maior o risco de ICC e um aumento de 40%-60% no risco para IAM^(36,37,38) nos pacientes reumatóides, enquanto que a incidência e/ou prevalência do

Departamento de Clínica Médica e Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Recebido em 01/08/2005. Aprovado, após revisão, em 26/04/06.

1. Professor instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

2. Professora colaboradora da FMUSP, Disciplina de Reumatologia.

Endereço para correspondência: Dawton Y. Torigoe, Santa Casa de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112, Santa Cecília, São Paulo, CEP 01277-900, SP, Brasil.

TABELA 1
MORTALIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Estudo, ano	n	País	SMR
Prior, 1984 ⁽¹⁰⁾	448	Reino Unido	3,0
Symmons, 1998 ⁽¹¹⁾	448	Reino Unido	2,7
Krause, 2000 ⁽¹²⁾	256	Alemanha	2,6
Allebeck, 1982 ⁽¹³⁾	1165	Suécia	2,48
Wolfe, 1994 ⁽¹⁴⁾	3501	EUA, Canadá	2,26
Monson, 1976 ⁽¹⁵⁾	1035	EUA	1,85
Mutru, 1985 ⁽¹⁶⁾	1000	Finlândia	1,73
Wallberg-Jonsson, 1997 ⁽¹⁷⁾	606	Suécia	1,57
Mitchell, 1986 ⁽¹⁸⁾	805	Canadá	1,51
Kvalvik, 2000 ⁽¹⁹⁾	147	Noruega	1,49
Reilly, 1990 ⁽²⁰⁾	100	Reino Unido	1,4
Myllykangas-Luosujarvi, 1995 ⁽²¹⁾	1186	Finlândia	1,37
Cobb, 1953 ⁽⁹⁾	583	EUA	1,32
Allebeck, 1981 ⁽²²⁾	293	Suécia	1,32
Pincus, 1984 ⁽²³⁾	75	EUA	1,31
Uddin, 1970 ⁽²⁴⁾	475	Canadá	1,29
Sokka, 1999 ⁽²⁵⁾	135	Finlândia	1,28
Jacobsson, 1993 ⁽²⁶⁾	2979	EUA	1,28
Lewis, 1980 ⁽²⁷⁾	311	Reino Unido	1,28
Linos, 1980 ⁽²⁸⁾	521	EUA	1,16

n=número de pacientes; SMR=*standardized mortality ratio*

TABELA 2
MORTALIDADE CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATÓIDE

Estudo, ano	Número de óbitos	País	SMR
Wolfe, 1994 ⁽¹⁴⁾	62	EUA	2,45
Prior, 1984 ⁽¹⁰⁾	40	Reino Unido	2,14
Monson, 1976 ⁽¹⁵⁾	167	EUA	1,99
Jacobsson, 1993 ⁽²⁶⁾	20	EUA	1,77
Wallberg-Jonsson, 1997 ⁽¹⁷⁾	77	Suécia	1,54
Allebeck, 1982 ⁽¹³⁾	173	Suécia	1,54
Myllykangas-Luosujarvi, 1995 ⁽³⁰⁾	319	Finlândia	1,51
Mutru, 1989 ⁽⁴⁹⁾	90	Finlândia	1,13

SMR=*standardized mortality ratio*

acidente vascular cerebral não está aumentada^(39,40).

A maior frequência de aterosclerose nos pacientes com AR é confirmada em estudos recentes, nos quais os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia de carótidas, exame que avalia a espessura da camada íntima-medial da carótida comum. Estudos indicam que o aumento da espessura da camada íntima-medial é um indicador de aterosclerose generalizada^(41, 42) e na AR tem sido observado um aumento da espessura da camada íntima-medial da carótida comum, quando comparado aos pacientes controle^(43, 44, 45). O número de indivíduos com placas ateroscleróticas na carótida também é maior no grupo com AR⁽⁴⁶⁾.

DOENÇA CORONÁRIA NA ARTRITE REUMATÓIDE

FATORES DE RISCO CORONARIANO E ARTRITE REUMATÓIDE

Diversos estudos na população geral identificaram fatores de risco para o desenvolvimento das doenças coronarianas desde os achados iniciais do *Framingham Heart Study*⁽⁴⁷⁾. Estes incluem o tabagismo, diabetes melito, hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, idade e sexo. Dado a associação entre a AR e a aterosclerose, interroga-se qual a relação entre os fatores de risco coronário e a AR.

O tabagismo tem a propriedade de induzir o fator reumatóide⁽⁴⁸⁾. Outros estudos mostram que o tabagismo é um fator de risco para o desenvolvimento da AR e, particularmente, uma AR mais erosiva e com mais nódulos reumatóides^(49,50). Como a mortalidade cardiovascular na AR é mais prevalente nas formas mais agressivas, ou seja, na artrite mais erosiva, com mais manifestações extra-articulares e com fator reumatóide positivo, pode-se especular se o tabagismo teria uma ação aterogênica exacerbando a AR.

A hipertensão arterial é comum na AR, ocorrendo numa frequência de 28,1% a 56%^(51, 52, 53). Por outro lado, não há evidências que a hipertensão seja mais frequente que na população geral⁽⁵⁴⁾. Contudo, é bem estabelecida a relação entre os antiinflamatórios não hormonais (AINHs) e a hipertensão arterial. Duas meta-análises demonstraram que os AINHs elevam de maneira significativa a pressão arterial^(55,56). Este fato pode ser clinicamente importante uma vez que a elevação de 5-6 mmHg na pressão diastólica aumenta o risco cardiovascular em 15%⁽⁵⁷⁾.

Em relação à dislipidemia, os estudos disponíveis são contraditórios quanto aos níveis do colesterol total e da fração LDL na AR^(58, 59, 60), havendo uma tendência a níveis mais baixos de colesterol total e LDL^(61, 62, 63). Mais consistentes são os resultados a respeito do HDL colesterol, cujos níveis estão reduzidos na AR ativa ou sem tratamento^(61, 64, 65). Por outro lado, os antimaláricos, fármacos comumente utilizados no tratamento da AR, diminuem os níveis de colesterol total e do LDL e aumentam o de HDL^(66, 67, 68). Outros medicamentos usados na AR possuem efeito inverso, como a ciclosporina e a leflunomida^(69,70). Em relação aos corticosteróides e dislipidemia, não há estudos randomizados, sem a utilização associada de outros fármacos. Apesar de que reconhecidamente os corticosteróides aumentem os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides e reduzam o nível do HDL^(71, 72), outros estudos também não observaram associação entre a dose cumulativa de corticosteróides e aterosclerose na AR^(16, 39, 43).

Quanto às medicações introduzidas mais recentemente como os agentes anti-TNF, ainda permanece em aberto a sua capacidade de interferir no perfil lipídico aumentando⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ ou reduzindo os níveis de HDL^(76,77). Dados recentes, sugerindo redução do risco de IAM, parecem indicar que estes agentes possam interferir na incidência de doenças coronarianas⁽⁷⁸⁾. Entretanto, é importante ressaltar que esta é uma área com um número pequeno de estudos, não sendo possível quaisquer conclusões. É recomendação dos fabricantes evitar o uso destes agentes em pacientes com ICC, pois há relatos de piora clínica e aumento da mortalidade⁽⁷⁹⁾.

A maioria dos estudos demonstra que a prevalência do diabetes melito não está aumentada na AR⁽⁸⁰⁾, observando-se uma frequência de 1%⁽⁸¹⁾, 2,5%⁽⁸²⁾, 5%⁽⁸³⁾ e 16%⁽⁸⁴⁾, semelhante a dos grupos controles. Porém, há relatos de resistência à insulina na AR e em outras doenças inflamatórias sistêmicas e esta resistência correlaciona-se com o grau da atividade inflamatória^(85, 86).

O sedentarismo e a obesidade podem estar inter-relacionados na AR, pois a limitação funcional imposta pela doença resulta em diminuição da atividade física. Esta, por sua vez, pode contribuir para a obesidade. Nesse sentido, são intrigantes os dados relatados, em 2004⁽⁸⁷⁾, demonstrando maior risco de morte por doença cardiovascular (RR=3,34, IC 95% 2.23-4,99) nos pacientes com índices de massa corpórea baixos (IMC<20 kg/m²) quando comparados com indivíduos com IMC normal. Pode-se especular que IMC baixos estejam relacionados a uma doença mais grave, um estado de caquexia relacionado a níveis elevados de TNF.

Quanto ao sexo, alguns estudos demonstraram que as mulheres com AR perdem sua proteção contra a doença arterial coronária. Gonzalez-Juanatey *et al*⁽⁴⁶⁾, por exemplo, observaram que placas ateroscleróticas nas carótidas eram igualmente presentes em homens e mulheres com AR (p= 0,852). Fischer *et al*⁽⁸⁸⁾, em 2004, num estudo caso-controle, analisou 8.688 casos de infarto agudo do miocárdio. Deste total, 208 pacientes tinham o diagnóstico de AR. Comparado ao grupo controle, o *odds ratio* (OR) dos pacientes com AR do sexo masculino para IAM foi de 1,22 enquanto que nas mulheres com AR o OR foi de 1,72.

A despeito da importância dos fatores de risco tradicionais, outros elementos estão envolvidos na gênese da doença coronária nos pacientes com AR. Isto se torna nítido com o estudo de Del Rincón *et al*⁽⁸⁴⁾, em 2001, no qual foi analisado o risco de eventos isquêmicos cardiovasculares em pacientes com AR com ajuste para os fatores de risco. O risco de eventos, comparados à população geral, foi de 3,91. Após o ajuste para os fatores de risco coronário tradicionais, o risco foi de 3,17. Portanto, a maior incidência de eventos cardiovasculares

na AR ocorre, em parte, independentemente dos fatores de risco coronário. Atualmente, considera-se a AR como fator de risco independente para a doença cardiovascular, destacando-se que simplesmente a avaliação dos fatores de risco tradicionais não é suficiente para a avaliação do risco de um evento cardiovascular no paciente reumatóide⁽⁸⁹⁾.

A INFLAMAÇÃO NA ARTRITE REUMATÓIDE E NA ATEROSCLEROSE

Nos últimos anos, há um crescente interesse no papel dos fenômenos inflamatórios e imunológicos na aterosclerose. Cada vez mais se reconhece a aterosclerose como um processo inflamatório compartilhando mediadores e mecanismos de ativação celular com a AR⁽⁷⁾. De fato, a mais precoce das lesões que levam à aterosclerose, a chamada estria lipídica, caracteriza-se pelo infiltrado de macrófagos e linfócitos T⁽⁹⁰⁾. Os macrófagos e linfócitos ativados liberam uma variedade de mediadores inflamatórios como as citocinas, moléculas de adesão e metaloproteinases⁽⁹¹⁾. Disto resulta um maior recrutamento de células inflamatórias, migração e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e liberação de radicais livres. Este processo culmina na formação da placa aterosclerótica, cujo ponto e mecanismo de ruptura guardariam semelhanças com a sinovite reumatóide e a destruição das estruturas articulares⁽⁷⁾.

Outras evidências do componente inflamatório na aterosclerose vêm de estudos epidemiológicos demonstrando a relação entre o nível de proteína C reativa e o risco de IAM^(92, 93). Da mesma forma, outra proteína de fase aguda, a proteína amilóide A, apresenta a capacidade de predizer eventos coronários agudos⁽⁹⁴⁾.

O trabalho de Liuzzo *et al*⁽⁹⁵⁾ ilustra as similaridades entre a AR e a aterosclerose com a demonstração da presença de células T CD4+CD28- no sangue periférico em 65% dos pacientes com angina instável, mas não em pacientes com angina estável. Este subgrupo de células T foi originariamente descrito em pacientes com AR e está associado a uma doença mais agressiva e a manifestações extra-articulares⁽⁹⁶⁾.

A trombose, ocorrendo após a ruptura da placa vulnerável e a exposição de superfície trombogênica, é fator crucial na maioria dos eventos agudos como o IAM^(97, 98). Em estudos prospectivos, níveis elevados de fibrinogênio, fator de von Willebrand e inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) estão associados ao maior risco de ocorrência de IAM na população geral^(99, 100). Em dois estudos recentes, os pacientes com AR apresentavam níveis significativamente elevados de fibrinogênio⁽⁸¹⁾, PAI 1⁽⁸²⁾ e do fator de von Willebrand^(81, 82).

Disfunção endotelial, caracterizada pela redução da

resposta vasodilatadora, é um outro fenômeno observado nas fases iniciais das duas doenças e provavelmente mediado por citocinas pró-inflamatórias. Na AR, diferentes estudos comprovaram a disfunção vascular endotelial ao observar a redução da complacência arterial nestes pacientes e também a sua relação com a atividade inflamatória^(101, 102).

O processo inflamatório na AR pode, portanto, contribuir tanto para o processo de formação e ruptura da placa aterosclerótica quanto para o componente trombótico dos eventos agudos coronários.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DA CORONÁRIA NA ARTRITE REUMATÓIDE

A manifestação clínica mais comum nos pacientes com doença arterial coronária é a angina do peito, caracterizada pela presença de dor precordial, opressiva ou em queimação, geralmente relacionada ao esforço físico⁽¹⁰³⁾. Na AR, entretanto, algumas evidências apontam para uma maior frequência de isquemia assintomática. Wislowska *et al*⁽¹⁰⁴⁾, usando holter de 24 horas, estudou 100 pacientes com AR, excluindo indivíduos com diabetes melito, IAM e hipertensão. Do total, 23 pacientes apresentaram depressão do segmento ST maior que 2 mm, com duração de mais de um minuto. Destes 23, 18 pacientes (78%) apresentaram a alteração eletrocardiográfica sem dor precordial. No grupo controle, composto por 100 pacientes com osteoartrite (OA) ou ombro doloroso, a alteração do segmento ST ocorreu em 10 pacientes. Em quatro destes pacientes (40%), as alterações sugestivas de isquemia não foram acompanhadas de dor precordial ($p < 0,05$). Em outro estudo, constatou-se que 20% dos pacientes com AR que apresentaram síndrome coronária aguda não tiveram dor precordial, comparados com nenhum do grupo controle⁽¹⁰⁵⁾. Em um trabalho recente, foi observado que pacientes com AR apresentam maior risco de IAM não reconhecido (OR=2,1; IC 95% 1,1-4,0) e morte súbita (OR= 1,9; IC 95% 1,1-3,6) do que a população geral, mesmo após se considerar a presença de fatores de risco tradicionais. Este risco aumentado já estaria presente mesmo antes do diagnóstico formal da AR⁽¹⁰⁶⁾.

Além das evidências epidemiológicas da maior frequência de doença coronária, a gravidade do comprometimento coronário parece também ser maior na AR. Em um estudo

caso-controle retrospectivo, compararam-se dados angiográficos de 75 pacientes com doença coronária e AR e 130 pacientes com doença coronária sem AR. Os fatores de risco coronário foram semelhantes nos dois grupos. Como resultado, observou-se que os pacientes com AR apresentavam comprometimento de múltiplos vasos com maior frequência que os pacientes do grupo controle ($p=0,006$)⁽¹⁰⁷⁾. Solomon *et al*⁽³⁹⁾, em 2003, avaliaram a morbidade e a mortalidade cardiovascular em mulheres com AR. Foram analisadas 114.342 mulheres participantes do Nurses Health Study. Deste total, 527 tinham o diagnóstico confirmado de AR. Neste estudo prospectivo, observou-se que, comparadas às mulheres sem AR, as pacientes com AR apresentaram risco relativo de IAM de 2,07, enquanto o risco relativo de IAM fatal foi de 1,82, indicando uma maior letalidade decorrente do IAM na AR. Similarmente, Banks *et al*⁽¹⁰⁵⁾, em 2001, constataram que os pacientes com AR com síndrome coronária aguda apresentavam maior risco de óbito quando comparados aos pacientes com síndrome coronária aguda sem AR.

CONCLUSÕES

A constatação da maior mortalidade cardiovascular dos pacientes com AR, a maior frequência de isquemia assintomática e a maior letalidade pós-infarto, impõem ao médico a necessidade de uma avaliação atenta do risco cardiovascular destes pacientes.

É sabido que pacientes com alguma doença crônica não raras vezes são tratados de maneira inadequada de uma segunda doença associada⁽¹⁰⁸⁾. Tal situação não é diferente em pacientes com AR que apresentam uma outra doença⁽¹⁰⁹⁾. Portanto, um paciente com AR tem uma menor probabilidade de receber tratamento para a hipertensão, diabetes ou terapia de reposição hormonal, por exemplo.

A maioria dos reumatologistas já reconhecem a associação da AR e a doença coronária, entretanto, o sub-tratamento desta condição associada é um risco real. Desta forma, é importante reforçar a adoção de estratégias preventivas como a utilização de antiagregantes plaquetários, estatinas ou beta-bloqueadores e promover junto ao paciente com AR, a maior adesão ao tratamento e ao maior comprometimento com as medidas de redução dos fatores de risco coronário.

REFERÊNCIAS

1. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Duff IF, Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60. *J Chronic Dis* 20: 351-359, 1967.
2. Lawrence JS, Bremner JM, Ball J, Burch TA. Rheumatoid arthritis in a subtropical population. *Ann Rheum Dis* 25: 59-66, 1966.
3. Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB *et al*. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 33: 169-173, 1993.
4. Senna ER, De Barros AL, Silva EO *et al*. Prevalence of rheumatic

- diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 31: 594-597, 2004.
5. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 100: 2124-2126, 1999.
 6. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 30: 36-40, 2003.
 7. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 17: 234-41, 2005.
 8. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 17: 286-292, 2005.
 9. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 249: 553-556, 1953.
 10. Prior P, Symmons DP, Scott DL, Brown R, Hawkins CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 23: 92-99, 1984.
 11. Symmons DP, Jones MA, Scott DA, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 25: 1072-1077, 1998.
 12. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 14-21, 2000.
 13. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 11: 81-86, 1982.
 14. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37: 481-494, 1994.
 15. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 29: 459-467, 1976.
 16. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 290: 1797-1799, 1985.
 17. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 24: 445-551, 1997.
 18. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 29: 706-14, 1986.
 19. Kvalvik AG, Jones MA, Symmons DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. *Scand J Rheumatol* 29: 29-37, 2000.
 20. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 49: 363-369, 1990.
 21. Myllykangas-Luosujarvi PA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 25: 193-202, 1995.
 22. Allebeck P, Ahlborn A, Allender E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate: eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 10: 301-306, 1981.
 23. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughan WK. Severe functional declines, work, disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 27: 864-872, 1984.
 24. Uddin J, Kraus AS, Kelly HG. Survivorship and death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 13: 125-130, 1970.
 25. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality In Early "Sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol* 28: 282-287, 1999.
 26. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, Pettitt DJ, Nelson R G et al. Rheumatoid arthritis and mortality: a longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 36: 1045-53, 1993.
 27. Lewis P, Hazleman BL, Hanka L, Roberts S. Cause of death in patients with rheumatoid arthritis with particular reference to azathioprine. *Ann Rheum Dis* 39: 457-461, 1980.
 28. Linos A, Worthington JW, O'fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol* 111: 87-98, 1980.
 29. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 44: 1467-1469, 2001.
 30. Myllykangas-Luosujarvi PA, Aho K, Kautiainen H, Isomaki HA. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22: 1065-1067, 1995.
 31. Mutru O, Koota K, Isomaki H. Causes of death in autopsied RA patients. *Scand J Rheumatol* 5: 239-40, 1976.
 32. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 58: 11-14, 1999.
 33. Kroot E.J, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH et al. No increase mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 59: 954-958, 2000.
 34. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis: a 17 year prospective study. *Clin Rheumatol* 20: 123-127, 2001.
 35. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Cardiology* 76: 71-77, 1989.
 36. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database. *J Rheumatol* 30: 1196-202, 2003.
 37. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 26: 2475-2479, 1999.
 38. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL et al. The risk of congestive heart failure in the rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 52: 412-420, 2005.
 39. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 107: 1297-1301, 2003.
 40. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum* 50: 3729-373, 2004.
 41. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 134: 250-256, 1991.
 42. Bots ML, Hoffman A, De Jong PT, Grobee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam study. *Ann Epidemiol* 6: 147-53, 1996.

43. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46: 1489-1497, 2002.
44. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 46: 1714-1719, 2002.
45. Alkaabi JK, Levison R, Pullar T, Belch JFF. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology* 42: 292-297, 2003.
46. Gonzalez-Juatanez C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine* 82: 407-413, 2003.
47. Wilson PW, D'agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97: 1837-1847, 1998.
48. Tuomi T, Heliovaara M, Palosuo T, Aho K. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 49: 753-756, 1990.
49. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 56: 463-469, 1997.
50. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 27: 630-637, 2000.
51. Wolfe F, Michaud K, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48: 1530-1542, 2003.
52. Cisternas M, Gutiérrez MA, Klaassen J, Acosta AM, Jacobelli S. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29: 1619-1622, 2002.
53. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 42: 607-613, 2003.
54. Boers M, Dijkman B, Gabriel S, Maradit-Kremers H, O'Dell J, Pincus T. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 50: 1734-1739, 2004.
55. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153: 477-484, 1993.
56. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121: 289-300, 1994.
57. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 335: 827-838, 1990.
58. Svenson KL, Lithell H, Halgreen R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med* 147: 1912-1916, 1987.
59. Lakatos I, Harsanyi A. Serum total HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 21: 93-6, 1988.
60. Lazarevic MB, Vitic I, Mladenovic V, Myones BL, Skosey J.L, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 22: 172-178, 1992.
61. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 50: 366-8, 1991.
62. Lorber M, Aviram M, Lina S, Scharf Y, Brook JG. Hypocholesterolemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 24: 250-255, 1985.
63. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26: 1701-1704, 1999.
64. Lee YH, Choi SI, Ji ID, Seo HS, Song GG. Lipoprotein (a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 19: 324-325, 2000.
65. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62: 842-845, 2003.
66. Wallace D.J, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 89: 322-326, 1990.
67. Petri M, Lakatta 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* 96: 254-259, 1994.
68. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 28: 780-785, 2001.
69. Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 18: 353-358, 1991.
70. Prokopowitsch AS, Diógenes AHM, Borges CT, Torigoe DY, Kochen J, Laurindo IMM. Leflunomide induces progressive increase in rheumatoid arthritis lipid profile. *Arthritis Rheum* 46: S164, 2002.
71. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaun-Bowden D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med* 83: 503-508, 1987.
72. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 21: 1264-1267, 1994.
73. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E et al. Effect of anti TNFalpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 17: 113-118, 2004.
74. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U et al. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 114: 1004-1007, 2002.
75. Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32: 252-255, 2005.
76. Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64: 303-305, 2005.
77. Popa C, Barrea P, Netea MG, Stalenhoef AF, van der Meer JW. Anti-TNF therapy and plasma HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis* on line-jul. 2005.
78. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32: 1213-1218, 2005.
79. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 116: 305-311, 2004.
80. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist

- S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 26: 2562-2571, 1999.
81. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GDO. Cardiovascular risk factor, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 40: 640-644, 2001.
 82. 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* 29: 875-882, 2002.
 83. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 120: 26-34, 1994.
 84. Del Rincon ID, Williams 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* 44: 2737-45, 2001.
 85. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Halgreen R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 36: 940-3, 1987.
 86. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue disease. *Metabolism*. 40: 902-7, 1991.
 87. Kremers H, Nicola P, Crowson C et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 3450-345, 2004.
 88. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 93: 198-200, 2004.
 89. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32: 435-442, 2005.
 90. Sary HC, Chandler AB, Glacov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: areport from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 89: 2462-2478, 1994.
 91. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-26, 1999.
 92. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143, 2002.
 93. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107: 499-511, 2003.
 94. Urielli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 7: 64-69, 2000.
 95. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL et al. Perturbation of the T cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 100: 2135-9, 1999.
 96. Namekawa T, Wagner UG, Goronzy JJ, Weyand CM. Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 41: 2108-16, 1998.
 97. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326: 310-318, 1992.
 98. Libby P. Molecular basis of acute coronary syndromes. *Circulation* 91: 2844-2850, 1995.
 99. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 98: 2241-2247, 1998.
 100. Ma J, Nennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 33: 1347-1352, 1999.
 101. Wong M, Toh L, Wilson A et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum* 48: 81-99, 2003.
 102. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 63: 31-35, 2005.
 103. Matthews MB, Julian DG. Angina Pectoris: definition and description. In: Julian DG, 2ed. Churchill-Living-Stone, New York p 1-2, 1985.
 104. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *Clin Rheumatol* 17: 369-377, 1998.
 105. Banks M, Pace A, Kitas G. Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls. *Arthritis Rheum* 44: S53, 2001.
 106. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52: 402-411, 2005.
 107. Warrington KJ, Kent PD, Nakajima T et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for accelerated coronary artery disease. *Arthritis Rheum* 44: S58, 2002.
 108. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 338: 1516-1520, 1998.
 109. Maclean CH, Louie R, Leake B et al. Quality of care for patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 284: 984-982, 2000.