



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Associação entre a função vascular e o risco cardiovascular estimado em pacientes com artrite reumatoide



Herwig Pieringer^{a,b,*}, Erich Pohanka^a, Rudolf Puchner^c e Tobias Brummaier^a

^a Kepler University Hospital, 2nd Department of Internal Medicine. Academic Research Unit, Linz, Áustria

^b Paracelsus Private Medical University Salzburg, Salzburg, Áustria

^c Reumatologista em consultório particular, Wels, Áustria

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 23 de dezembro de 2016

Aceito em 6 de maio de 2017

On-line em 30 de maio de 2017

Palavras-chave:

Artrite reumatoide
Análise de onda de pulso
Risco cardiovascular
Score
QRISK2

R E S U M O

Objetivos: Os pacientes com artrite reumatoide (AR) devem receber uma avaliação do risco cardiovascular (CV). Para esse fim, existem as calculadoras de risco CV. Além disso, parâmetros da função vascular podem ser medidos e usados para predição do risco. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre esses dois conceitos.

Métodos: Foram incluídos neste estudo transversal 287 pacientes com AR (58,4 ± 12,6 anos) e 232 controles (49,9 ± 13,4 anos). Calculou-se o risco CV em 10 anos com o Score e o QRISK2. No Score, usou-se o multiplicador recomendado de 1,5 em pacientes com AR elegíveis e estimou-se também o risco em pacientes com menos de 40 anos [mScore (0-65)]. O índice de aumento (AIx) e a pressão de pulso (PP) central, marcadores da integridade vascular e risco CV, foram avaliados pela análise de onda de pulso (PWA). O desfecho primário foi a correlação entre o AIx e o risco CV estimado com o mScore (0-65).

Resultados: Em pacientes com AR, o AIx mostrou correlação estatisticamente significativa com o mScore (0-65) ($\rho = 0,3374$; $p < 0,0001$). A correlação entre o AIx e o QRISK2 também foi significativa ($\rho = 0,3307$, $p < 0,0001$). As correlações entre a PP central e o mScore (0-65) ($\rho = 0,4692$; $p < 0,0001$) e QRISK2 ($\rho = 0,5828$; $p < 0,0001$) também foram estatisticamente significativas. Os quartis incrementais da PP central estiveram associados a uma maior probabilidade de estar na categoria de “alto risco” de acordo com o Score (OR 2,18; IC 95% 1,58 a 3,01) ou QRISK2 (OR 2,18; IC 95% 1,75-2,72). Nos pacientes do grupo controle também se encontrou uma correlação entre o AIx e a PP central no Score (0-65) e no QRISK2.

Conclusões: Os parâmetros de hemodinâmica central se correlacionam com o risco CV calculado. No entanto, ambos não fornecem exatamente as mesmas informações. Pergunta-se se uma combinação de ambos os conceitos resultaria em uma melhor predição do risco CV.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: herwigpi@yahoo.com (H. Pieringer).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.001>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Association of vascular function and estimated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Pulse wave analysis
Cardiovascular risk
Score
QRISK2

Objectives: Rheumatoid arthritis (RA) patients should receive cardiovascular (CV) risk assessment. For this purpose CV risk calculators are available. In addition, parameters of vascular function can be measured and used for risk prediction. Aim of the present study was to assess the association of these two concepts.

Methods: 287 RA patients (58.4 ± 12.6 years) and 232 controls (49.9 ± 13.4 years) were included in this cross-sectional study. We calculated 10 year CV risk with Score and QRISK2. For Score we used the recommended multiplier of 1.5 in eligible RA patients and estimated the risk also in patients younger than 40 years (mScore (0-65)). Augmentation index (AIx) and central pulse pressure (PP), markers of vascular integrity and CV risk, were assessed by pulse wave analysis (PWA). Primary endpoint was the correlation of AIx and the estimated CV risk using mScore (0-65).

Results: In RA patients AIx showed a statistically significant correlation with mScore (0-65) ($\rho = 0.3374$; $p < 0.0001$). The correlation of AIx with and QRISK2 was also significant ($\rho = 0.3307$; $p < 0.0001$). The correlations of central PP with mScore (0-65) ($\rho = 0.4692$; $p < 0.0001$) and QRISK2 ($\rho = 0.5828$; $p < 0.0001$) were also statistically significant. Increasing quartiles of central PP were associated with an increased odds of being in the "high risk" category according to Score (OR 2.18; 95%CI 1.58 - 3.01) or QRISK2 (OR 2.18; 95%CI 1.75 - 2.72). In control patients we also found a correlation of AIx and central PP with Score (0-65) and QRISK2.

Conclusions: Parameters of central haemodynamics correlate with calculated CV risk. However, both do not give exactly the same information. The question arises whether a combination of both concepts would result in an improved CV risk prediction.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Previamente mostrou-se de maneira consistente que a artrite reumatoide (AR) está associada a um risco cardiovascular (CV) aumentado.^{1,2} Isso se traduz em uma vida útil reduzida em aproximadamente três a 18 anos nesses pacientes.³ Portanto, a *European League Against Rheumatism* (Eular) recomenda a avaliação regular do risco CV em pacientes com AR. Para tal, a Eular incentiva o uso do *Systematic COronary Risk Evaluation* (Score). Como o risco CV em pacientes com AR pode ser subestimado, a Eular também recomenda ajustar os modelos de pontuação de risco CV com a introdução de um multiplicador de 1,5 quando os pacientes com AR atendem a dois dos três critérios a seguir: a) duração da doença superior a 10 anos; b) positividade do fator reumatoide (FR) ou presença de anticorpos anti-CCP e/ou c) manifestações extra-articulares.⁴ O QRISK2 é outro algoritmo validado de risco de doença CV, que tem a particular vantagem de incorporar diretamente a AR no algoritmo de estimativa de risco CV.⁵ Portanto, não é indicado ajuste adicional à AR com o uso de um multiplicador.

As calculadoras de risco CV não são uniformes.⁶ Ao lado delas, existem os marcadores vasculares para avaliação do risco CV.⁷ Qualquer que seja a razão, se a integridade do vaso está comprometida, sua função está comprometida e o risco CV aumenta. A análise de onda de pulso (PWA) é um método frequentemente usado para detectar disfunções vasculares e aumento do risco CV. Durante a sístole, a onda de

pulso se espalha ao longo dos vasos e é por fim refletida. Essa onda refletida aumenta a pressão sanguínea sistólica central. A proporção do aumento na pressão de pulso (PP) central pode ser expressa como o índice de aumento (AIx). A PWA possibilita determinar de maneira não invasiva parâmetros da hemodinâmica central, como o AIx e a PP central.^{8,9} Do ponto de vista fisiopatológico, as pressões centrais desempenham um papel crucial na patogênese das doenças CV, à medida que os órgãos internos são expostos a essas pressões.¹⁰⁻¹² Anteriormente, nós e outros autores demonstramos que os pacientes com AR têm um AIx significativamente maior do que os pacientes sem AR,^{13,14} e que esse risco aumentado é independente da presença de fatores de risco CV tradicionais.¹⁵ É interessante citar que pouco se sabe a respeito de as medidas de parâmetros de hemodinâmica central em pacientes com AR se correlacionarem com o risco CV estimado produzido pelas calculadoras de risco. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre esses dois conceitos. Em uma análise adicional, investigou-se a correlação entre os mesmos parâmetros em um grupo controle.

Métodos

Desenho e configuração do estudo

Relatam-se os resultados de um estudo transversal. O estudo foi feito em um centro de atenção terciária.

Participantes

No presente estudo, incluíram-se 287 pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* de 1987.¹⁶ Além disso, incluíram-se 232 pacientes sem AR (= grupo controle). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (*Ethikkommission Land Oberösterreich*) e está de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os pacientes e controles forneceram um consentimento informado por escrito para participar. Avaliou-se a presença de fatores de risco CV tradicionais em todos os pacientes com AR. Fumar e usar medicação anti-hipertensiva foram registrados conforme relato fornecido diretamente pelo participante e conforme determinado pela avaliação dos prontuários. Diagnosticaram-se os pacientes com diabetes (DM) de acordo com as diretrizes da *Austrian Diabetes Association*.¹⁷ Além disso, todos os pacientes que recebiam qualquer tipo de tratamento antidiabético foram considerados como tendo DM. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação da duração da doença, tratamento atual e prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença, presença de fator reumatoide, quaisquer manifestações extra-articulares da AR e pontuação no *Disease Activity Score 28 (DAS 28)*.¹⁸

Análise de onda de pulso

Fez-se uma PWA em todos os pacientes conforme relatado previamente.¹⁵ Em resumo, usou-se uma tonometria de aplanção radial com um micromanômetro de alta fidelidade (SPC-301, Millar Instruments, Houston, TX, EUA). Mediu-se a pressão arterial imediatamente antes da PWA com um método oscilométrico automatizado (*boso medicus*, Bosch + Sohn GMBH, Jungingen, Alemanha, validado e certificado pela *German Society for Hypertension*). Uma função de transferência generalizada previamente validada integrada ao *software* do sistema do aparelho *Sphygmocor* (AtCor Medical, versão 6.31, Sydney, Austrália) possibilita o cálculo de parâmetros de hemodinâmica central.^{19,20} Para o Aix, forneceu-se o índice normalizado de 75 batimentos por minuto para excluir a influência da frequência cardíaca no Aix.²¹ Incluíram-se somente leituras de alta qualidade, conforme determinado pelo aparelho *Sphygmocor* nas análises. Cada medida de PWA foi tomada duas vezes e a média de ambas foi usada para análise estatística adicional.

Calculadoras de risco

Aplicaram-se dois modelos de estimativa do risco CV a todos os pacientes com AR aplicáveis. O Score é o modelo de risco CV recomendado pela *European Society of Cardiology (ESC)*.²² Ele estima o risco em 10 anos de um evento aterosclerótico fatal, seja um infarto agudo do miocárdio, um acidente vascular encefálico, um aneurisma da aorta ou outro. O risco pode ser calculado para pessoas de 40 a 65 anos.²³ Para os cálculos em pacientes com AR usaram-se quatro versões diferentes do Score. Primeiro, usaram-se os valores de Score originais conforme dados no modelo. Em segundo lugar, implantou-se o multiplicador 1,5 conforme recomendado nas diretrizes do Eular para pacientes aplicáveis, derivou-se um mScore modificado.⁴ Terceiro, como a

faixa etária para a qual o Score pode ser estimado é bastante estreita e os pacientes com menos de 40 anos têm um escore de risco Score menor do que o risco mais alto dos pacientes com mais de 40 anos, estabeleceu-se um risco Score de 0% para todos os pacientes com menos de 40 anos. Chamou-se isso de Score (0-65). Em quarto lugar, o mesmo se aplica ao mScore, em que o multiplicador de 1,5 não resultará em qualquer diferença quando o risco de linha de base for 0%. Chamou-se essa variável de mScore (0-65). Nos controles, usaram-se o Score e o Score (0-65) da mesma maneira que a descrita previamente.

O QRISK2 foi desenvolvido e validado em uma população do Reino Unido em uma coorte muito grande de pacientes. Em contraste com o Score, o QRISK2 não estima eventos fatais, mas o risco em 10 anos de desenvolver doença CV, definida como doenças coronarianas (angina e infarto agudo do miocárdio), acidente vascular encefálico ou ataques isquêmicos transitórios. É aplicável a uma ampla gama de pessoas entre 25 e 84 anos. Uma das características únicas do QRISK2 é que – além de outros fatores de risco – a AR é incorporada diretamente ao algoritmo de predição de risco. Portanto, não é indicada a aplicação do multiplicador 1,5 em pacientes com AR recomendada pelo Eular.⁴ O escore de privação de Townsend, um parâmetro opcional no QRISK2, não estava disponível para os pacientes do presente estudo.⁵ Nem todos os pacientes foram aplicáveis para o cálculo de risco com o Score ou o QRISK2. Esse foi o caso se alguns dos parâmetros relevantes estivessem fora do intervalo específico válido do calculador de risco (p. ex., idade, pressão arterial ou níveis de lipídeos). Para todas as correlações específicas fornece-se a quantidade de pacientes disponíveis.

Métodos estatísticos e manejo de variáveis quantitativas

O desfecho primário foi a correlação entre a Aix e o risco CV estimado com o mScore (0-65). A hipótese nula foi que não há associação entre o Aix e o mScore (0-65). A hipótese opcional era que havia uma associação. Os desfechos secundários incluíram as correlações entre o Aix e a PP central com o QRISK2, Score, Score (0-65), mScore e mScore (0-65). Por definição, todos os desfechos secundários foram testados de maneira exploratória, não confirmativa. Para as análises descritivas, apresentaram-se as médias e os desvios-padrão (DP) para dados quantitativos com distribuição normal. No caso de dados distorcidos, apresentaram-se a mediana e o intervalo interquartil (IIQ). Para comparação de dados quantitativos com distribuição normal entre dois grupos, usou-se o teste *t* não pareado e para distribuições distorcidas usou-se o teste de Wilcoxon Rank Sum. As estimativas de risco CV eram positivamente distorcidas. Portanto, para correlações de dados quantitativos, inclusive estimativas de risco CV, calculou-se o coeficiente rho de correlação de Spearman. Para que se pudessem analisar as estimativas de risco CV como uma variável dicotômica, transformaram-se o mScore (em pacientes com AR), o Score (grupo controle) e o QRISK2 (grupos AR e controle) em variáveis binárias (com e sem risco CV aumentado). Usaram-se os limiares habituais para risco CV aumentado como pontos de corte ($\geq 5\%$ para o Score e $\geq 20\%$ para o QRISK2). Investigaram-se também o Aix e a PP central como dados categóricos ordenados. Para essas análises, calcularam-se os quartis

Tabela 1 – Características demográficas e relacionadas com a doença em pacientes com AR (n=287)

Feminino (n %)	232 (80,8%)
Idade (anos, média ± DP)	58,4 ± 12,6
Duração da AR (anos, mediana, IIQ)	10,5 (5,0-17,6)
FR positivo (n %)	218 (76,0%)
Manifestações extra-articulares (n%)	89 (31,0%)
PCR (mg/dL, mediana, IIQ)	0,45 (0,2-1,2)
VHS (mm/h, mediana, IIQ)	13 (7-29)
DAS28 (mediana, IIQ)	2,54 (1,85-3,82)
Número de DMARD atuais	
0 (n %)	15 (5,2%)
1 (n %)	159 (55,40%)
2 (n %)	109 (38,0%)
3 (n %)	4 (1,4%)
DMARD	
csDMARD	
Metotrexato (n %)	203 (70,7%)
Sulfasalazina (n %)	19 (6,6%)
Leflunomida (n %)	32 (11,2%)
(Hidroxi-) cloroquina (n %)	23 (8,0%)
MMF ou azatioprina (n %)	3 (1,1%)
bDMARD	
Inibidor do TNF (n %)	86 (30,0%)
Abatacept (n %)	9 (3,1%)
Rituximabe (n %)	7 (2,4%)
Tocilizumabe (n %)	5 (1,7%)
Anakinra (n %)	1 (0,4%)
DMARDs prévios (mediana, IIQ)	2 (1-4)

AR, artrite reumatoide; b, biológico; cs, sintético convencional; DAS28, Disease Activity Score 28; DMARD, fármaco antirreumático modificador da doença; FR, fator reumatoide; MMF, micofenolato de mofetila; PCR, proteína C-reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.

(Q1-4) para o Aix e para a PP central. Além disso, calcularam-se as curvas *receiver operating characteristic* (ROC) com o Aix e a PP central como parâmetros contínuos. Na ausência de um padrão-ouro para o desfecho CV usou-se a variável binária descrita acima para o Score e o QRISK2 como variável de desfecho. Calcularam-se a área sob a curva (ASC) e o intervalo de confiança de 95% (IC) com o uso da amostragem de *bootstrap* (1.000 amostras). Todos os testes foram bicaudais. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Para todos os cálculos usou-se o programa Stata 13 IC.

Resultados

Na [tabela 1](#) resumem-se as características demográficas e relacionadas com a doença dos pacientes com AR. A [tabela 2](#) fornece detalhes para fatores de risco CV, bem como os resultados da análise de onda de pulso em pacientes com AR e controles. O Aix foi significativamente menor nos homens do que nas mulheres no grupo AR ($26,8 \pm 8,7\%$ nos homens vs. $32,1 \pm 9,2\%$ nas mulheres, $p = 0,0001$), bem como no grupo controle ($15,9 \pm 10,2\%$ em homens vs. $25,5 \pm 10,2\%$ em mulheres, $p < 0,0001$). Portanto, apresentam-se resultados das correlações não só para o grupo total, mas também separadamente para mulheres e homens. No total, 164 pacientes com AR preencheram os critérios que possibilitavam o cálculo do Score. De acordo com as recomendações do Eular, aplicou-se o multiplicador 1,5 para o risco CV em 78 casos. Em 86 casos,

o uso do multiplicador não foi apropriado e o Score permaneceu inalterado. Quando em participantes com menos de 40 anos, fixou-se o risco CV em 0% e a amostra consistiu em 189 pacientes [mScore (0-65)]. Um total de 283 pacientes foi elegível para o cálculo do risco CV com o QRISK2. A [tabela 3a](#) mostra os detalhes das correlações entre o Aix e os escores de risco CV no grupo AR. A correlação com o Score ($n = 164$) produziu um rho de 0,1697 ($p = 0,0298$). Como pode ser visto na [tabela 3a](#), encontraram-se correlações estatisticamente significativas para a maioria das correlações com o Aix. Entre os homens, algumas correlações não foram estatisticamente significativas, já que os cálculos se basearam em uma amostra de tamanho muito menor ([tabela 3a](#)). Em geral, as correlações da PP central com o risco CV calculado tendem a se correlacionar melhor do que aquelas que incluem o Aix. Isso também foi verdadeiro para o subgrupo de pacientes com AR do sexo masculino. Todos os detalhes para as correlações entre a PP central e os escores de risco CV no grupo AR são mostrados na [tabela 3b](#). As [tabelas 3c e 3d](#) apresentam detalhes para as correlações do Aix e PP central com o Score, Score (0-65) e QRISK2 no grupo controle [o mScore e o mScore (0-65) não são aplicáveis nesses grupos]. A [figura 1](#) mostra os diagramas de dispersão para as correlações entre o Aix ([fig. 1A](#)) e PP central ([fig. 1B](#)) com o QRISK2 em pacientes com AR.

Além disso, testaram-se a associação entre a PP central e o risco CV estimado com dados categóricos ordenados. Para tanto, a PP central contínua foi transformada em quartis e o mScore (0-65), que exclui pacientes com idade > 65 anos (Score não aplicável), foi transformado em uma variável binária [risco CV aumentado (mScore $\geq 5\%$) vs. não aumentado (mScore 0 a < 5%)]. Encontrou-se uma tendência a significância estatística de maior probabilidade de risco CV elevado em pacientes com AR, conforme definido por um mScore $\geq 5\%$ de Q1 a Q4 ([tabela 4a](#)). O OR resumo foi de 2,18 (IC 95% 1,58 a 3,01) por aumento de quartil. Esse OR não se alterou significativamente depois do ajuste por sexo (OR 2,33; IC 95% 1,67 a 3,28). Não foi encontrada essa tendência para o Aix e risco CV (dados não mostrados). No entanto, encontrou-se um quadro semelhante quando se analisou o QRISK2 como uma variável binária. Para o QRISK2, usou-se o limiar proposto de 20% para identificar pacientes com alto risco CV (QRISK2 0 a < 20% e QRISK2 $\geq 20\%$). Novamente, houve uma tendência a significância estatística no aumento nas probabilidades de risco CV elevado de Q1 para Q4 da PP central. O OR resumo foi de 2,18 (IC 95% 1,75 a 2,72). O OR permaneceu estável depois de ajustado por sexo (OR 2,20; IC 95%: 1,75 a 2,75). Esses dados são apresentados na [tabela 4b](#). Em contraste com o mScore, encontrou-se também uma tendência a significância estatística para os quartis do Aix e o alto risco CV de acordo com o QRISK2 ($\geq 20\%$); (teste para tendência de probabilidades: $p = 0,0039$). No grupo controle, usou-se um Score $\geq 5\%$ como limiar (em vez de um mScore $\geq 5\%$). Encontrou-se uma tendência a significância estatística de maior probabilidade de risco CV alto, conforme definido por um Score $\geq 5\%$ de Q1 a Q4 da PP central (OR resumo 3,28; IC 95% 1,98 a 5,41). Novamente, esse OR não foi significativamente alterado após ajuste por sexo (OR 3,49; IC 95% 2,10 a 5,81). Para um QRISK2 $\geq 20\%$ e PP central (Q1 a Q4), o OR resumo foi de 2,27 (IC 95%: 1,70 a 3,03), após ajuste por sexo 2,35 (IC 95% 1,74 a 3,15). No grupo controle, observou-se uma tendência a aumento na probabilidade de estar na categoria

Tabela 2 – Características dos fatores de risco cardiovascular de pacientes com AR (n = 287) e controles (n = 232) e resultados da análise de onda de pulso (n = 287)

	Grupo AR (n = 287)	Grupo controle (n = 232)	P
Sexo feminino (n %)	232 (80,8%)	186 (80,2%)	0,849
Idade (anos; média ± DP)	58,4 ± 12,6	49,9 ± 13,4	< 0,0001
Medicamentos anti-hipertensivos (n %)	90 (31,4%)	75 (32,33%)	0,814
Altura (m; média ± DP)	1,65 ± 0,08	1,67 ± 0,08	0,013
Peso (kg; média ± DP)	71,7 ± 15,0	72,9 ± 17,3	0,421
IMC (kg/m; média ± DP)	26,3 ± 4,9	26,2 ± 6,0	0,767
Colesterol total (mg/dL ± DP)	214,8 ± 45,2	193,3 ± 48,6	0,0001
Colesterol LDL (mg/dL ± DP)	127,5 ± 39,2	113,2 ± 37,6	0,0001
Colesterol HDL (mg/dL ± DP)	65,8 ± 19,6	52,9 ± 18,1	< 0,0001
Triglicerídeos (mg/dL; mediana, IIQ)	110,0 (82,0-144,0)	105,5 (68,0-160,0)	0,325
Status de tabagista			0,046
Nunca	167 (58,2%)	130 (56,0%)	
Ex	69 (24,0%)	42 (18,1%)	
Atual	51 (17,8%)	60 (25,9%)	
DM (n %)	21 (7,3%)	69 (29,7%)	< 0,0001
Duração da DM (anos; mediana, IIQ)	6 (2-10)	9 (3-15)	0,251
Uso de estatinas (n %)	33 (11,5%)	20 (8,6%)	0,282
PA sistólica braquial (mmHg ± DP)	139,3 ± 22,1	135,3 ± 2,4	0,049
PA diastólica braquial (mmHg ± DP)	82,7 ± 12,0	79,8 ± 13,7	0,012
Frequência cardíaca (bpm ± DP)	71,9 ± 11,6	72,2 ± 12,5	0,830
Aix (%; ± DP)	31,1 ± 9,3	23,6 ± 11,3	< 0,0001
PA sistólica central (mmHg ± DP)	130,9 ± 21,7	124,3 ± 23,4	0,0009
PA diastólica central (mmHg ± DP)	83,9 ± 13,2	81,0 ± 14,1	0,016
Pressão de pulso central (mmHg ± DP)	47,5 ± 6,0	43,4 ± 14,6	0,003
Score (mediana, IIQ)	2 (1-4)	1 (0-2)	< 0,0001
Score (0-65) (mediana, IIQ)	1 (1-3)	1 (0-1)	< 0,0001
mScore (mediana, IIQ)	2 (1-5)	-	-
mScore (0-65) (mediana, IIQ)	1,5 (1-4,5)	-	-
QRISK2 (mediana, IIQ)	11,9 (4,3-23,6)	6,1 (1,5-16,6)	< 0,0001

Aix, índice de aumento; DM, diabetes mellitus; HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

Score \geq 5% para os quartis Aix Q1 a Q4 (OR resumo 1,79, IC 95% 1,11 a 2,87, ajustado por sexo 2,50, IC 95% 1,46 a 4,29), bem como estar na categoria QRISK2 \geq 20% (OR resumo 1,42, IC 95% 1,07 a 1,90, ajustado por sexo 1,81; IC 95% 1,33 a 2,48).

Na ausência de um padrão-ouro para o desfecho CV usaram-se os limiares de mScore (\geq 5%) e QRISK2 (\geq 20%) como variáveis de desfecho para as curvas ROC. No grupo AR, o Aix

apresentou um desempenho fraco na discriminação de um limiar mScore \geq 5% (ASC 0,55; IC 95% 0,45 a 0,66) e apenas marginalmente melhor para o limiar QRISK2 \geq 20% (ASC 0,59; IC 95%: 0,53 a 0,66). A PP central obteve resultados muito melhores tanto para o mScore (ASC 0,77; IC 95% 0,68 a 0,86; testes de igualdade de áreas ROC em relação a Aix: p = 0,0009) quanto para o QRISK2 (ASC 0,77; IC95% 0,71-0,83; testes de igualdade

Tabela 3a – Correlações entre o Aix e o risco cardiovascular calculado no grupo AR

	Observações (n)	rho	P
Score - grupo total	164	0,1697	0,0298
Score - feminino	128	0,3468	0,0001
Score - masculino	36	0,2578	0,1290
Score (0-65) - grupo total	189	0,3314	< 0,0001
Score (0-65) - feminino	152	0,4992	< 0,0001
Score (0-65) - masculino	37	0,3170	0,0560
mScore - grupo total	164	0,1812	0,0203
mScore - feminino	128	0,3740	< 0,0001
mScore - masculino	36	0,2047	0,2310
mScore (0-65) - grupo total	189	0,3374	< 0,0001
mScore (0-65) - feminino	152	0,5146	< 0,0001
mScore (0-65) - masculino	37	0,2680	0,1088
QRISK - grupo total	283	0,3307	< 0,0001
QRISK - feminino	229	0,4046	< 0,0001
QRISK - masculino	54	0,4956	0,0001

Tabela 3b – Correlações entre a PP central e o risco cardiovascular calculado no grupo AR

	Observações (n)	rho	p
Score - grupo total	164	0,3919	< 0,0001
Score - feminino	128	0,4116	< 0,0001
Score - masculino	36	0,5803	0,0002
Score (0-65) - grupo total	189	0,4863	< 0,0001
Score (0-65) - feminino	152	0,5292	< 0,0001
Score (0-65) - masculino	37	0,5547	0,0004
mScore - grupo total	164	0,3704	< 0,0001
mScore - feminino	128	0,3949	< 0,0001
mScore - masculino	36	0,5494	0,0005
mScore (0-65) - grupo total	189	0,4692	< 0,0001
mScore (0-65) - feminino	152	0,5164	< 0,0001
mScore (0-65) - masculino	37	0,5259	0,0008
QRISK - grupo total	283	0,5828	< 0,0001
QRISK - feminino	229	0,5975	< 0,0001
QRISK - masculino	54	0,5813	< 0,0001

Tabela 3c – Correlações entre o AIX e o risco cardiovascular calculado no grupo controle

	Observações (n)	rho	p
Score - grupo total	151	0,2104	0,0095
Score - feminino	133	0,3498	< 0,0001
Score - masculino	18	0,3703	0,1304
Score (0-65) - grupo total	201	0,4241	< 0,0001
Score (0-65) - feminino	169	0,4734	< 0,0001
Score (0-65) - masculino	32	0,7071	< 0,0001
mScore - grupo total	219	0,3919	< 0,0001
mScore - feminino	178	0,4695	< 0,0001
mScore - masculino	41	0,7568	< 0,0001

Tabela 3d – Correlações entre a PP central e o risco cardiovascular calculado no grupo controle

	Observações (n)	rho	p
Score - grupo total	151	0,3616	< 0,0001
Score - feminino	133	0,4450	< 0,0001
Score - masculino	18	0,3003	0,2260
Score (0-65) - grupo total	201	0,4521	< 0,0001
Score (0-65) - feminino	169	0,5437	< 0,0001
Score (0-65) - masculino	32	0,0401	0,8276
mScore - grupo total	219	0,5442	< 0,0001
mScore - feminino	178	0,6117	< 0,0001
mScore - masculino	41	0,3746	0,0158

de áreas ROC em relação a AIX: $p=0,0001$ (fig. 2A e B). No grupo controle, a ASC para o AIX prever um Score $\geq 5\%$ foi de 0,72 (IC 95% 0,61 a 0,84) e para um QRISK2 $\geq 20\%$ foi de 0,63 (IC 95% 0,56 a 0,72). Para a PP central os valores correspondentes foram de 0,86 (95% IC 0,80 a 0,9) para um Score $\geq 5\%$ e 0,76 (IC 95% 0,68 a 0,84) para o QRISK2. Novamente, a PP central apresentou um melhor desempenho do que o AIX em prever um Score $\geq 5\%$ (testes de igualdade de áreas ROC em relação a AIX: $p=0,01$) e QRISK2 $\geq 20\%$ (testes de igualdade de áreas ROC em relação a AIX: $p=0,005$).

Discussão

Em pacientes com AR, o AIX e a PP central, duas medidas de hemodinâmica central que predizem desfechos CV, estão correlacionadas com o risco CV estimado pelo Score e pelo QRISK2. Encontrou-se um quadro semelhante no grupo controle. Isso foi verdadeiro quando o AIX e a PP central, bem como as estimativas de risco CV, foram usadas como dados contínuos. Além disso, observou-se uma tendência de aumento do risco CV quando foram usados quartis da PP central. No grupo AR, para o AIX isso foi verdadeiro apenas para o QRISK2 como desfecho, mas não para o mScore (0-65). Com os limites de alto risco CV estabelecidos do mScore e do QRISK2, a PP central mostrou melhor capacidade discriminatória em curvas ROC do que o AIX. Em resumo, a análise de onda de pulso fornece informações sobre a hemodinâmica central que estão associadas ao risco CV estimado. No entanto, conforme esperado, o risco CV esperado “medido” (i.e., PWA) e calculado não fornecem exatamente as mesmas informações. Até o momento não está claro se a combinação de ambos os tipos de determinação de risco – medição da função vascular e cálculo – resultariam em uma melhor predição de eventos CV em pacientes com AR. Até agora não estava claro se os resultados obtidos pelos modelos de risco de PWA e CV se correlacionariam de alguma maneira. Pesquisas prévias indicaram que os modelos de predição de risco em geral carecem de precisão na estimativa do risco CV em pacientes com AR.⁶ Um estudo de coorte no qual o risco CV fosse medido e calculado em pacientes com AR e em que os participantes do estudo fossem seguidos ao longo de vários anos provavelmente esclareceria se a combinação de ambos os métodos resulta em uma melhor predição de risco.

Anteriormente, demonstrou-se que os índices hemodinâmicos centrais são preditores independentes de eventos CV futuros e mortalidade por todas as causas. Para um aumento

Tabela 4a – Quanto maior o quartil da PP central maior é o OR (Q1 como linha de base) de ter um risco cardiovascular elevado, conforme determinado pelo a) mScore (0-65)

	N	mScore (0-65)		OR (IC 95%)
		0 a < 5%	$\geq 5\%$	
Quartil (PP central)				
Q1 (8 a < 36 mmHg)	52	47 (90,4%)	5 (9,6%)	1,0 (ref)
Q2 (36 a < 45 mmHg)	51	47 (92,2%)	4 (7,8%)	0,80 (0,20-3,19)
Q3 (45 a < 56 mmHg)	51	36 (70,6%)	15 (29,4%)	3,92 (1,25-12,28)
Q4 (≥ 56 mmHg)	35	18 (51,4%)	17 (48,6%)	8,88 (2,49-31,66)
Total	189	148 (78,3%)	41 (21,7%)	

Teste de homogeneidade: $p < 0,0001$; Teste de tendência de probabilidades: $p < 0,0001$.

Tabela 4b – QRISK2 no grupo AR

	N	QRISK2		OR (IC 95%)
		0 a < 20%	$\geq 20\%$	
Quartil (PP central)				
Q1 (8 a < 36 mmHg)	68	60 (88,2%)	8 (11,2%)	1,0 (ref)
Q2 (36 a < 45 mmHg)	61	49 (80,3%)	12 (19,7%)	1,84 (0,69-4,90)
Q3 (45 a < 56 mmHg)	78	56 (71,8%)	22 (28,2%)	2,95 (1,19-7,32)
Q4 (≥ 56 mmHg)	76	26 (34,2%)	50 (65,8%)	14,42 (5,03-41,36)
Total	283	191 (67,5%)	92 (32,5%)	

Teste de homogeneidade: $p < 0,0001$; Teste de tendência de probabilidades: $p < 0,0001$.

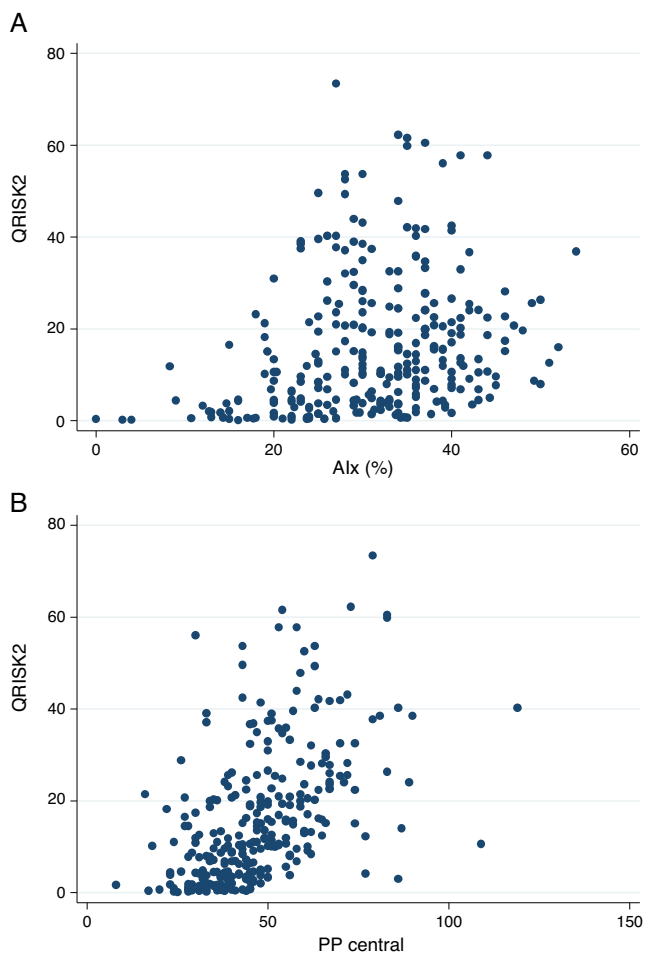


Figura 1 – Diagrama de dispersão para o grupo AR total (pacientes dos sexos feminino e masculino) para a) a correlação de Aix e b) PP central com o QRISK2. O rho de Spearman é de 0,3307 ($p < 0,0001$) para a correlação com o Aix e de 0,5828 ($p < 0,0001$) para a correlação com a PP central.

absoluto de 10% no Aix central, o risco relativo (RR) de eventos CV totais aumenta para 1,318 (IC 95% 1,093 a 1,588). Para a mortalidade por todas as causas, o RR aumenta para 1,384 (IC 95%: 1,192 a 1,606). Além disso, para um aumento de 10 mmHg na PP central, o RR dos eventos CV totais aumenta para 1,137 (IC 95% 1,063 a 1,215).¹⁰ Anteriormente, mostrou-se que o Aix está aumentado em pacientes com AR em comparação com os controles.¹³⁻¹⁵ Portanto, é muito provável que o aumento do risco CV encontrado em pacientes com AR esteja representado em parâmetros de hemodinâmica central. Como os parâmetros de hemodinâmica central se correlacionam com o risco CV calculado, mas não dão exatamente a mesma informação, surge a questão de saber se uma combinação de ambos os conceitos resultaria em uma melhor predição do risco CV.⁷

O presente estudo tem algumas limitações. Como o seu desenho é transversal, não foi possível analisar os eventos CV como um desfecho. Contudo, demonstrou-se que os parâmetros de hemodinâmica central e o risco CV calculado produzem uma informação semelhante, mas não idêntica, em relação ao risco CV em pacientes com AR. Conforme dis-

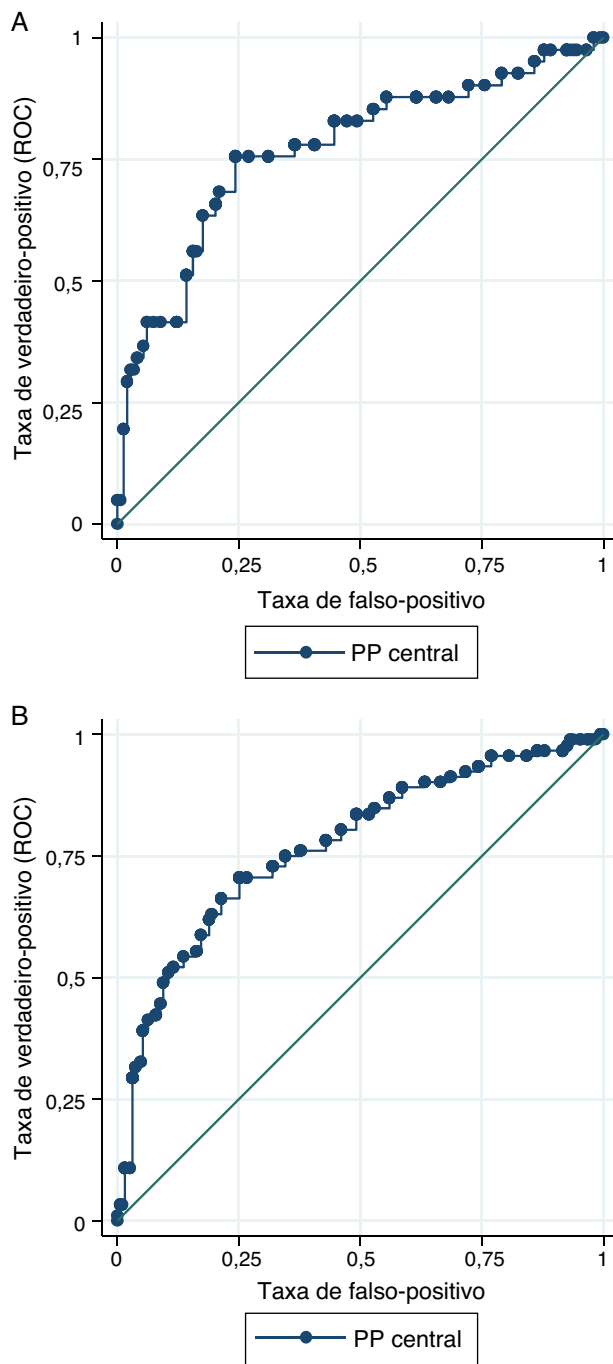


Figura 2 – Curvas ROC para a PP central como variável contínua e a) mScore (0-65) ($\geq 5\%$) e b) QRISK2 ($\geq 20\%$) como desfecho de variável binária no grupo AR.

citado previamente, até o momento não se pode informar qual dos dois conceitos é melhor para prever eventos CV em pacientes com AR. Essa questão deve ser respondida em um estudo de coorte prospectivo. Isso seria especialmente interessante com relação ao Aix: o Aix não parece se correlacionar, assim como a PP central, com o risco CV calculado. No entanto, isso também poderia significar que o Aix poderia oferecer informações funcionais adicionais no que diz respeito ao risco CV, o que não pode ser incorporado a modelos de

risco CV. A ausência de eventos CV como um desfecho também limita a análise em relação às curvas ROC. Na ausência de um padrão-ouro, usaram-se os limiares de alto risco CV propostos para o Score e o QRISK2 como desfechos. Outra limitação parece ser o uso proposto do Score: o Score é aplicável a pessoas entre 40 e 65 anos. Portanto, não é possível estimar o risco CV de uma proporção substancial de pacientes com AR. Isso resulta em um tamanho reduzido da amostra e torna as estimativas estatísticas menos precisas. Esse último é especialmente verdadeiro para o subgrupo de pacientes com AR do sexo masculino. Tentou-se compensar parcialmente essa limitação. Portanto, determinou-se o risco CV em pacientes com menos de 40 anos como 0%, pois de acordo com o Score é extremamente improvável que pacientes com menos de 40 anos tenham um risco CV superior a 0%. O QRISK2 é aplicável a uma faixa etária muito mais ampla, produz um tamanho de amostra muito maior. Enquanto o QRISK2 tem a importante vantagem de incluir especificamente o diagnóstico de AR no algoritmo de risco, o QRISK2 foi desenvolvido no Reino Unido. Na atualidade, não está claro se o QRISK2 é válido em uma população de fora do Reino Unido. No entanto, é prática comum aplicar calculadoras de risco CV que tenham sido desenvolvidas em outros países em uma ampla gama de populações. Por exemplo, o escore de Framingham foi usado em pacientes europeus,^{6,24} apesar de ter sido desenvolvido em uma população americana.²⁵ O QRISK2 foi usado previamente em pacientes com AR de fora do Reino Unido. O desfecho primário do presente estudo foi a associação entre o AIX e o mScore (0-65). Além disso, fez-se uma série de análises estatísticas adicionais com o AIX, bem como com a PP central e diferentes versões do risco CV estimado. Deve-se salientar que esses testes adicionais não podem ser considerados confirmativos, mas sim exploratórios. Este estudo foi feito em um ambulatório de um centro de atenção terciária. Portanto, pacientes com AR mais grave ou com mais comorbidades e mais idosos podem estar sobrerrepresentados na amostra do presente estudo. Assim, o risco CV dos pacientes deste estudo pode ser maior em comparação, por exemplo, com pacientes com AR atendidos em consultórios de reumatologia. Portanto, pode ser que os resultados do presente estudo não sejam generalizáveis a pacientes com AR com menor risco cardiovascular.

Conclusão

Demonstrou-se que os resultados de dois conceitos de determinação de risco CV em pacientes com AR – PWA e calculadores de risco CV – se correlacionam. No entanto, ambos obviamente não fornecem as mesmas informações. Isso levanta a questão de saber se uma combinação de ambos os conceitos poderia resultar em uma predição de risco mais precisa em pacientes com AR.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM*. 2011;104:13–26.
- Van Doornum S, Jennings GLR, Wicks IP. Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 2006;184:287–90.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46:862–73.
- Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. Eular evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475–82.
- Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:668–74.
- A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–32.
- Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002;95:67–74.
- Weber T, O'Rourke MF, Lassnig E, Porodko M, Ammer M, Rammer M, et al. Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Hypertens*. 2010;28:797–805.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865–71.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–605.
- Wilkinson IB, Cockcroft JR, McEniery CM. Aortic stiffness as a cardiovascular risk predictor. *BMJ*. 2015;351:h3764.
- Pieringer H, Schumacher S, Stuby U, Biesenbach G, Augmentation Index. Large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:163–9.
- Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, Di Minno A, Baldassarre D, Tremoli E, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47:457–67.
- Pieringer H, Brummaier T, Schmid M, Pichler M, Hayat-Khayyati A, Ebner S, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for an increased augmentation index regardless of the coexistence of traditional cardiovascular risk factors. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:17–22.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.

17. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus–Leitlinien für die Praxis. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121 Suppl:S1-S87.
18. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–8.
19. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997;95:1827–36.
20. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001;38:932–7.
21. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525:263–70. Pt 1.
22. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. 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). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–701.
23. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the Score project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003.
24. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart.* 1999;81:40–6.
25. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743–53.