

# ARTRITE REUMATOIDE E RISCO CARDIOVASCULAR: REVISÃO DE LITERATURA

## AUTORES

**CONTI, Erick Siebel**  
**MORAIS FILHO, Walmir Faustino de**  
**OLIVIERI, Ana Carolina Marques**  
Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO  
**EL HASSAN, Soraia**  
Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

## RESUMO

Acredita-se que a Artrite Reumatoide pode estar associada ao desenvolvimento prematuro de aterosclerose, que por sua vez pode levar a diversos eventos coronarianos e também à redução da expectativa de vida destes doentes. Por isso, é oportuno que esta relação seja cada vez mais evidenciada para que a população acometida e os profissionais de saúde adotem os devidos cuidados de prevenção e controle de doenças cardiovasculares, evitando desfechos desfavoráveis. O objetivo do presente estudo foi realizar a revisão da literatura limitada aos últimos cinco anos sobre a relação existente entre a Artrite Reumatóide e o risco cardiovascular. Para tanto, oito artigos sobre o assunto foram selecionados e analisados, verificando-se que o conhecimento especializado mais atual produzido vem sinalizando a existência de relação entre a inflamação sistêmica autoimune que caracteriza a artrite reumatoide e o desenvolvimento prematuro da aterosclerose e de doenças e eventos cardiovasculares, e embora não se tenha conseguido ainda identificar o fator inflamatório autoimune específico que participe da aceleração da ateromatose e que sirva como preditor da ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes, é necessário mais estudos e atenção para o tema.

## PALAVRAS - CHAVE

Artrite reumatoide, aterosclerose, risco cardiovascular.

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia ainda não completamente conhecida, que afeta sobretudo mulheres entre 30 e 50 anos, atingindo até cerca de 1% do total da população. Ela causa destruição irreversível das articulações pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, após um estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso. Além das manifestações articulares, a AR pode causar também alterações multissistêmicas afetando diversos órgãos do corpo humano. Algumas destas manifestações extra-articulares, quando severas, foram relacionadas ao aumento do risco cardiovascular (RCV). A aterosclerose é a principal causadora de doenças cardiovasculares (DCV) (BRASIL, 2019).

A aterosclerose e a AR são duas doenças inflamatórias estreitamente ligadas. Muitas enfermidades reumáticas autoimunes se associam com altos índices de morbimortalidade cardiovascular, principalmente devido à aterosclerose acelerada, que pode preceder a aparição da enfermidade clínica (GOBBI et al., 2019). E as DCV (como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica etc.) são a principal causa de mortalidade em pacientes com AR, sendo responsáveis por estimados 30 a 50% das mortes precoces. Estas comorbidades também ocorrem em idades mais jovens nos doentes de AR, afetando tanto homens e mulheres (ARENDS; SILVA, 2020).

A maior mortalidade por DCV em pacientes com AR não pode ser explicada pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais como obesidade, síndrome metabólica, sedentarismo, tabagismo etc.; por isso, estudos vêm tentando relacionar autoanticorpos e marcadores específicos da AR com o risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, para possibilitar a predição desses eventos (KARSULOVIC, 2019).

O presente estudo realizou uma revisão da literatura para verificar o conhecimento produzido sobre as associações existentes entre a AR, a aterosclerose e o risco cardiovascular nos últimos cinco anos, visando a melhor compreender esta relação.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa de artigos publicados nos últimos cinco anos sobre a AR e RCV, com o objetivo de analisar relações existentes entre artrite reumatoide e a maior chance de desenvolver cardiopatias.

O método de revisão integrativa da literatura objetiva sintetizar os conhecimentos e incorporar seus resultados na prática, e deve respeitar algumas etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão. O método constitui um instrumento da Prática Baseada em Evidências que se caracteriza por uma abordagem orientada ao cuidado clínico e ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência. A revisão integrativa possui ainda uma ampla abordagem metodológica que permite a inclusão de estudos diversos visando uma compreensão completa da questão analisada (SOUZA et al., 2010).

A questão norteadora do trabalho foi: Qual conhecimento tem sido produzido nos últimos cinco anos sobre as relações existentes entre a artrite reumatoide e o risco cardiovascular?

Para a revisão da literatura, utilizou-se as seguintes bases dados: Google Acadêmico, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed. Os descritores utilizados foram: artrite reumatoide, aterosclerose, risco cardiovascular, doenças cardiovasculares. Os artigos foram selecionados por meio da leitura dos resumos e, após isso, foram escolhidos os que se enquadraram nos seguintes critérios de inclusão: publicados nos últimos cinco anos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, que se reportassem sobre as relações existentes entre a artrite reumatoide e as doenças cardiovasculares (risco cardiovascular).

Foram incluídos nesta revisão oito artigos da literatura nacional e internacional dos últimos cinco anos, de 2016 a 2020, com busca em base de dados on-line. Dos artigos utilizados constam: quatro artigos de estudo de coorte dos anos de 2016 e 2017, um artigo de estudo experimental de 2019, um estudo descritivo retrospectivo de 2020, um estudo descritivo prospectivo de 2018 e um estudo de revisão sistemática de literatura de 2019.

Os trabalhos escolhidos avaliaram: os marcadores subclínicos de aterosclerose e fatores de risco cardiovascular em artrite precoce, o perfil clínico dos pacientes com cardiopatia isquêmica e artrite reumatoide, a artrite reumatoide e o risco cardiovascular, a síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide, a associação entre a função vascular e o risco cardiovascular estimado em pacientes com artrite reumatoide, o tipo de tratamento para artrite reumatoide e sua associação com o risco cardiovascular, a avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatoide utilizando o índice SCORE e a predição do risco coronário na artrite reumatoide mediante variáveis associadas a sua atividade imunológica.

Após a leitura dos artigos, seus dados foram analisados e a síntese das informações organizadas de acordo com o nome do autor, título do trabalho, ano de publicação, tipo de estudo e suas conclusões.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta subseção são descritos os principais resultados encontrados nos estudos analisados. A tabela 1 abaixo apresenta as informações encontradas.

Tabela 1: Análise dos artigos publicados nos últimos cinco anos que relacionam AR e RCV

AUTOR / TÍTULO / ANO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
GOBBI C. A. et al. Marcadores subclínicos de aterosclerosis y factores de riesgo cardiovascular en artritis temprana/2019	Estudo experimental	Não foram encontrados marcadores ecográficos de aterosclerose subclínica nem diferenças nos fatores de risco cardiovasculares na artrite precoce, sugerindo que este processo pode ocorrer após vários anos do diagnóstico de AR.

<p>AREND S M.; SILVA M.          Perfil clínico de los          pacientes con cardiopatía          isquémica y artritis          reumatoide. Centro          Cardiovascular Regional          Centro Occidental/2020</p>	<p>Estudo          descritivo          retrospectivo</p>	<p>1. A doença isquêmica do coração no quadro da artrite reumatoide é mais frequente no sexo feminino e a idade de apresentação dos eventos coronários é em média <math>59 \pm 11</math> anos.</p> <p>2. A duração da doença não teve relação com a presença de lesões coronárias.</p> <p>3. O sedentarismo foi o fator de risco mais frequente nessa população especial, entretanto, o comportamento dos fatores de risco tradicionais para doença isquêmica do coração em pacientes com AR não difere da população em geral.</p> <p>4. A maioria dos pacientes tinha doença coronariana multiarterial com predomínio de ADA e quase todas as lesões eram graves.</p>
<p>KARSULOVIC C., et al.          Artritis reumatoide y          riesgo          cardiovascular/2019</p>	<p>Estudo de          revisão          sistemática          de literatura</p>	<p>1. A mortalidade cardiovascular continua sendo a principal causa de morte em pacientes com AR.</p> <p>2. Pacientes com AR, independentemente do tempo da doença, apresentam uma propensão a eventos cardiovasculares muito maior do que a população em geral.</p> <p>3. Ainda não foi possível encontrar um anticorpo autoimune específico que participe da aceleração da aterosclerose para servir como preditor da ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes, embora esta correlação esteja demonstrada.</p>
<p>OLIVEIRA, B. M. G. B. et          al. Metabolic syndrome in          patients with rheumatoid          arthritis followed at a          University Hospital in          Northeastern Brazil/2016</p>	<p>Estudo de          coorte</p>	<p>Pacientes com Artrite Reumatoide de um serviço terciário do Nordeste brasileiro apresentaram alta prevalência de Síndrome Metabólica. A quase totalidade dos pacientes tinha SM e obesidade abdominal. A SM confere maior risco de doenças cardiovasculares e diabetes. Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm 30 a 60% mais chances de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) do que a população geral. A associação da SM com AR ainda não está totalmente esclarecida e sua</p>

		prevalência varia de 19 a 63% entre os estudos.
PIERINGER, H. et al. Association of vascular function and estimated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis/2017	Estudo de coorte	Os pacientes com artrite reumatoide (AR) devem receber uma avaliação do risco cardiovascular (CV). Para este fim, existem as calculadoras de risco CV. Além disso, parâmetros da função vascular podem ser medidos e utilizados para predição do risco. Os parâmetros de hemodinâmica central se correlacionam com o risco CV calculado. No entanto, ambos não fornecem exatamente as mesmas informações. Questiona-se se uma combinação de ambos os conceitos resultaria em uma melhor predição do risco CV.
VINUEZA, P. P. Tipo de tratamiento para Artritis Reumatoide y su asociación con el Riesgo Cardiovascular en los Hospitales Enrique Garcés y Carlos Andrade Marin de la ciudad de Quito/2016	Estudo de coorte	A associação entre o tipo de tratamento da artrite reumatoide e o risco cardiovascular não é replicada com o grau de inflamação. Os riscos estavam relacionados à idade, escolaridade, adesão ao tratamento e comorbidades.
CAMPOS, O. A. M. et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatoide utilizando o índice SCORE/2016	Estudo de coorte	O índice SCORE é semelhante nos grupos de pacientes do gênero feminino portadores de AR comparados com controles sem a doença, mas com a aplicação do índice mScore identificamos que os pacientes com AR têm maior risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos, com ênfase na importância dos fatores inerentes à doença não mensurados no índice SCORE, mas considerados no índice mScore.

COUSSETTE, U. M.; BIOSCA, M. E. A. Predicción del riesgo coronario en la Artritis Reumatoide mediante variables asociadas a su actividad inmunológica/2018	Estudo descritivo prospectivo	Demonstrou-se a utilidade do perfil de resposta imunoinflamatória analisado, principalmente das variáveis DAS-28, C3 e complemento C4 na predição do risco coronariano relacionado ao metabolismo das lipoproteínas; bem como a utilidade desse perfil para orientar a prevenção individualizada da doença coronariana em pacientes com AR.
---	-------------------------------------	---

Como já visto, a artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica autoimune de causa desconhecida caracterizada principalmente pela presença de inflamação sinovial, lesão cartilaginosa e deformidade articular. Determina também manifestações sistêmicas e se associa a inúmeras comorbidades. Estudos revelam que a prevalência da AR gira em torno de 0,5 a 1% da população. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nesses pacientes. No entanto, está claro que a aterosclerose precoce observada nesse grupo de pacientes não pode ser explicada unicamente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais. A formação de placas ateroscleróticas pelo processo inflamatório crônico da doença pode ser gerada diretamente (agindo na formação e desestabilização da placa) ou indiretamente pelo enrijecimento aórtico, o que pode levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo (CAMPOS et al., 2016).

Os estudos analisados reforçaram a ideia de que a doença isquêmica do coração é a causa mais comum de morbidade e mortalidade em todo o mundo, e que a AR está associada ao desenvolvimento prematuro de doenças cardiovasculares, sendo a expectativa de vida dos doentes reduzida principalmente devido a eventos cardiovasculares. Além disso, doença cardíaca crônica em pacientes com AR é mais frequentemente assintomática e mais grave, com maior frequência de envolvimento multiarterial e maior risco de recorrência e morte após o primeiro infarto agudo do miocárdio (AREND; SILVA, 2020).

Atualmente, as evidências mostram que pacientes com AR têm 30 a 60% mais chances de desenvolver doenças cardiovasculares do que a população geral, havendo estreita relação entre a artrite reumatóide e a doença isquêmica do coração (OLIVEIRA et al., 2016). Como dito, acredita-se que até 1% da população geral sofra de AR, no entanto as mortes por doença isquêmica do coração nesse grupo de pacientes são até 50% maiores em comparação com o restante da população, provavelmente em grande parte devido à presença da aterosclerose coronariana e cerebrovascular acelerada que existe no curso natural da doença, além de outras complicações cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (KARSULOVIC et al., 2019).

Este aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes acometidos por AR não pode ser explicado exclusivamente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais (obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica, hipertensão, diabetes tipo II, sedentarismo, idade avançada, sexo masculino, antecedentes familiares de enfermidade cardiovascular e tabagismo). Outros fatores de risco cardiovasculares emergentes, como a proteína C reativa, homocisteína, fibrinogênio, proteína amiloide A sérica, D-dímero e outros marcadores proinflamatórios, como fator reumatoide (FR) e interleucina 1, 6 e 18, comumente estão elevados na artrite

reumatoide, sugerindo que a inflamação sistêmica que a caracteriza pode acelerar a aterosclerose, que é o principal agente causador das cardiopatias isquêmicas (ARENDS; SILVA, 2020).

Autoanticorpos específicos da AR foram relacionados com risco aumentado de doenças cardiovasculares e múltiplas explicações mecanísticas surgiram, gerando até um novo conceito denominado “Ateromatose Autoimune”. No entanto, essa associação falha em fornecer uma compreensão completa do processo de ateromatose acelerado e agressivo que os pacientes com AR desenvolvem. Portanto, novos estudos voltados para explicações mecanísticas são necessários para o desenvolvimento de novos alvos diagnósticos e estratégias de prevenção das doenças cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide (KARSULOVIC et al., 2019).

Um estudo procurou demonstrar a utilidade do perfil de resposta imunoinflamatória analisado, principalmente das variáveis DAS-28, C3 e complemento C4 na predição do risco coronariano relacionado ao metabolismo das lipoproteínas, bem como a utilidade desse perfil para orientar a prevenção individualizada da doença coronariana em pacientes com AR. Ele chegou à conclusão de que a resposta inflamatória sistêmica que acompanha a sinovite da AR com liberação de mediadores de ação distante, como as citocinas TNF- $\alpha$ , interleucina 1 e 6, capazes de afetar o endotélio vascular e o metabolismo das lipoproteínas, poderia explicar o conjunto de resultados aqui relatado (COUSSETTE; BIOSCA, 2018).

A introdução de novas terapias no tratamento da AR gerou melhorias notáveis na qualidade de vida e funcionalidade. No entanto, não permitiram redução proporcional na incidência de eventos cardiovasculares. A geração de novos escores de risco que permitem melhor predição da ocorrência desses eventos tem sido o eixo central dos esforços clínicos para reduzir a mortalidade; no entanto, apesar do estudo de grandes populações e da incorporação de variáveis típicas da AR, como inflamação, títulos de anticorpos e drogas, não foi possível corrigir uma lacuna na predição que subestime a ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes. Levando em consideração a relação demonstrada, mas parcial, dos anticorpos na etiopatogênese do risco cardiovascular, a abordagem mais atual tem se voltado para a compreensão do processo autoimune específico que participa da aceleração da ateromatose. Atualmente, estão sendo realizados estudos para demonstrar a relação entre a fenotipagem de células da imunidade inata, como os monócitos circulantes, com a presença de eventos cardiovasculares em pacientes com AR. Essa relação poderá permitir entender as etapas anteriores ao início da formação da placa de ateroma e expor novos alvos terapêuticos e de diagnóstico precoce; porém, o primeiro passo é reconhecer na prática clínica que os pacientes com AR, independente da época da doença, apresentam uma propensão a eventos cardiovasculares muito maior do que a população em geral (KARSULOVIC et al., 2019).

Outro estudo concluiu que a aplicação da matriz SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) modificada em pacientes com AR permite reconhecer nessa população de risco um subgrupo com alto risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos, em que há necessidade de intervenção farmacológica precoce e intensiva e uso de alvos terapêuticos que determinem menor risco de eventos cardiovasculares futuros (CAMPOS et al., 2016).

Deste modo, está claro que os pacientes com AR devem receber uma avaliação do risco cardiovascular, e para este fim, existem as calculadoras de risco CV. Além disso, parâmetros da função vascular podem ser medidos e utilizados para predição do risco. Um estudo indicou que os resultados de dois conceitos de determinação de risco CV em pacientes com AR - PWA e calculadoras de risco CV - se correlacionam, levantando

a questão de saber se uma combinação de ambos os conceitos poderia resultar em uma previsão de risco mais precisa em pacientes com AR (PIERINGER et al., 2017).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta inflamatória sistêmica presente na AR aumenta o risco de aterosclerose coronariana e de doenças e eventos cardiovasculares (tanto fatais como não fatais), independentemente do sexo e da idade dos doentes. A maioria das mortes na AR está relacionada a doenças cardiovasculares, sendo a principal a isquemia do coração. Apesar disso, o atual método SCORE de avaliação do risco cardiovascular em pacientes com AR ainda não melhora a precisão da previsão desse risco, e ainda não há recomendações específicas sobre a abordagem do risco cardiovascular nesses pacientes. O European League Against Rheumatism (EULAR) vem chamando a atenção para a necessidade de desenvolver um algoritmo para avaliar o risco coronariano em pacientes com AR que leve em consideração variáveis ou fatores específicos da AR, bem como seu maior conhecimento e utilização por clínicos gerais e reumatologistas.

Embora tivessem objetivos diferentes e também utilizassem diferentes metodologias, os oito estudos pesquisados na presente revisão foram unânimes em afirmar, com base em estudos prévios, que pacientes com AR têm a mortalidade por doenças cardiovasculares incrementada em relação aos demais pacientes, não podendo ela ser explicada somente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, levando a crer que a própria inflamação em si teria um papel primordial neste processo. No entanto, ainda não foi possível encontrar um anticorpo autoimune específico que participe da aceleração da aterosclerose para servir como preditor da ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes, embora a correlação esteja demonstrada.

A geração de novos escores de risco que permitam melhorar a predição da ocorrência desses eventos tem sido o eixo central dos esforços clínicos para reduzir a mortalidade; entretanto, apesar do estudo de grandes populações e da incorporação de variáveis típicas da AR, como inflamação, títulos de anticorpos e fármacos, ainda não foi possível corrigir a lacuna na predição que estime a ocorrência de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

O controle dos fatores inflamatórios sistêmicos é primordial para reduzir os riscos cardiovasculares e os desfechos desfavoráveis que deles são esperados. Os estudos apontam que devemos estar vigilantes para concentrar esforços na redução dos fatores clássicos de risco de doenças cardiovasculares e trabalhar no controle melhor e mais precoce da AR possível, para a prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares que levem a graus significativos de incapacidade e morte.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARENDS, M.; SILVA, M. Perfil clínico de los pacientes con cardiopatía isquémica y artritis reumatoide. Centro Cardiovascular Regional Centro Occidental. **Boletín Médico de Postgrado**, v. 36, n. 2, p. 31-36, 2 oct. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta n. 16, de 05 de novembro de 2019. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**. Brasília, 2019. Disponível em: <<https://brasilsus.com.br/wp->



[content/uploads/2019/11/portconj16.pdf](#)>. Acesso em: 24 may. 2021.

CAMPOS, O. A. M. et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatoide utilizando o índice SCORE. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p.138-144, março-abril 2016.

COUSSETTE, U. M.; BIOSCA, M. E. A. Predicción del riesgo coronario en la Artritis Reumatoide mediante variables asociadas a su actividad inmunológica. **Rev Cubana Invest Bioméd**, Ciudad de la Habana , v. 37, n. 2, p. 105-116, maio-jun. 2018 . Disponível em <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002018000200012&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000200012&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em 24 may. 2021.

GOBBI, C. A. et al. Marcadores subclínicos de aterosclerosis y factores de riesgo cardiovascular en artritis temprana. **Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 174–179, 2019. Disponível em: <<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/21610>>. Acesso em: 24 may. 2021.

KARSULOVIC C., Claudio et al. Artritis reumatoide y riesgo cardiovascular. **Rev. Hosp. Clín. Univ. Chile**. v. 30, n. 1, p. 33-42, 2019.

OLIVEIRA, B. M. G. B. et al. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 56, n. 2, p. 117–125, março-abril 2016.

PIERINGER, H. et al. Association of vascular function and estimated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 57, n. 5, p. 452–460, setembro-outubro 2017.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>>

VINUEZA, P. P. Tipo de tratamiento para Artritis Reumatoide y su asociación con el Riesgo Cardiovascular en los Hospitales Enrique Garcés y Carlos Andrade Marin de la ciudad de Quito. **Cambios rev. méd.**, v. 15, n. 2, p. 22-27, jul. 2016.