

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

**Avaliação do reconhecimento e controle de fatores de risco
para doença arterial coronariana em pacientes com
lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide**

LUÍSA LIMA CASTRO

Belo Horizonte
2016

LUÍSA LIMA CASTRO

**Avaliação do reconhecimento e controle de fatores de risco
para doença arterial coronariana em pacientes com
lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a orientação da Prof^a Dr^a Rosa Weiss Telles e co-orientação do Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro e Prof^a Dr^a Cristina Costa Duarte Lanna.

Belo Horizonte
2016

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Prof^a Rosa Weiss Telles, por ser um exemplo de competência e organização, por se preocupar em me mostrar o caminho de como me tornar uma pesquisadora e pela disponibilidade e carinho para me ajudar quando surgiram as dúvidas e dificuldades. Foi muito bom poder contar com você.

Ao meu co-orientador Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, por ser exemplo de objetividade e eficiência, pela boa vontade em me ajudar sempre que precisei.

A minha co-orientadora, Prof^a Cristina Costa Duarte Lanna, pelo incentivo constante, pelo exemplo de competência e pelas importantes contribuições para a realização deste trabalho.

Ao meu noivo, Manuel, por me apoiar sempre, pela compreensão, amor e cuidado. Pela ajuda com os *softwares* e afins. Ter você ao meu lado é muito bom, meu amor.

Aos meus pais, Vânia e Julio, por terem me incentivado sempre nessa trajetória acadêmica e por terem se alegrado comigo a cada conquista. Obrigada por serem tão presentes e amorosos. Ao Lucas, meu irmão, por me apoiar constantemente e pelo carinho diário.

A Prof^a Fabiana e demais membros do GPLES pelas contribuições e pelo aprendizado proporcionado.

Ao Serviço de Reumatologia do HC/UFMG, por ter me recebido tão bem para a realização desse trabalho. Aos pacientes que se dispuseram a participar do estudo.

Às acadêmicas, hoje já médicas, Mariana Pimenta Rocha e Ana Carina Nunes, pela responsabilidade com que participaram deste trabalho.

A Deus, por cuidar de mim em todo o tempo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: o risco de doença cardiovascular aterosclerótica no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na artrite reumatoide (AR) é maior que na população geral. Esse fato é parcialmente explicado pela maior prevalência de vários fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (DAC) nos indivíduos afetados. No entanto, mesmo após ajustado para esses fatores, o risco cardiovascular continua maior nos indivíduos com LES ou AR, o que se justifica pela inflamação sistêmica presente nessas doenças e pelos efeitos adversos produzidos por alguns medicamentos usados no seu tratamento. Poucos estudos analisaram o controle e reconhecimento dos fatores de risco para DAC nos pacientes com LES ou AR. Esse trabalho será o primeiro a apresentar dados nacionais em relação ao reconhecimento e controle desses fatores de risco em indivíduos com LES ou AR e o primeiro trabalho no mundo, de conhecimento dos autores, a avaliar o reconhecimento do risco para DAC por pacientes com AR, assim como o controle de fatores de risco para DAC em pacientes com LES, considerando-se alcance de metas terapêuticas. **OBJETIVO:** avaliar a frequência, reconhecimento e controle dos fatores de risco para DAC em pacientes com LES ou AR. **MÉTODOS:** pacientes com diagnóstico de LES ou AR atendidos nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM) foram solicitados a responder questionário com perguntas relacionadas aos fatores de risco para DAC. Os registros dos prontuários dos pacientes participantes foram revistos para pesquisa desses fatores, tratamentos propostos e metas terapêuticas atingidas. Os dados obtidos dos prontuários foram confrontados com aqueles obtidos nos questionários. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** foram incluídos no estudo 137 pacientes com LES e 133 pacientes com AR, todos do sexo feminino. As pacientes com LES tiveram média (DP) de idade de 41,50 (11,89) anos e as pacientes com AR, 57,32 (12,92) anos. Entre as pacientes com LES, a frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi 51,1%, das quais 85,7% reconheciam ser hipertensas, 71,4% apresentavam controle desejável e 24,3%, controle ideal da pressão arterial (PA). A frequência de dislipidemia foi 46,0%, das quais 68,3% reconheciam ser dislipidêmicas, 30,2% apresentavam controle do HDL, 55,6% apresentavam controle do triglicéride (TG), 69,8% apresentavam controle desejável do LDL e 17,5%, controle ideal do LDL. A frequência de diabetes melito (DM) foi 11,7%, das quais 87,5% reconheciam ser diabéticas, 50,0% apresentavam controle desejável do DM e 37,5%, ideal. Entre as pacientes com AR, a frequência de HAS foi 66,2%, das quais 89,8% reconheciam ser hipertensas, 63,3% apresentavam controle desejável e 17,0%, controle ideal da PA. A frequência de dislipidemia foi 54,1%, das quais 68,1% reconheciam ser dislipidêmicos, 55,6% apresentavam controle do HDL, 56,9% tinham controle do TG, 59,4% apresentavam controle desejável do LDL e 34,7%, controle ideal do LDL. A frequência de DM foi 16,5%, das quais 90,9% reconheciam ser diabéticas, 40,9% apresentavam controle desejável do DM e 27,3% ideal. **CONCLUSÃO:** a frequência de HAS, DM e dislipidemia é alta nos pacientes em tratamento nos ambulatórios de LES e AR do HC/UFGM, quando se compara à população geral. A maioria das pacientes atingiram controle desejável da HAS ou dislipidemia e cerca de metade atingiu o controle do DM. As pacientes demonstraram ter um alto reconhecimento do estado de portador de determinado fator de risco.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença arterial coronariana, fatores de risco cardiovascular

ABSTRACT

INTRODUCTION: risk of atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) is greater than in the general population. This is partly explained by the higher prevalence of several traditional risk factors for coronary artery disease (CAD) in individuals with SLE and RA. However, even after risk factor adjustment, cardiovascular risk remains higher in these individuals, which is likely due to systemic inflammation and adverse effects produced by some drugs used in their treatment. Few studies have analyzed the control and recognition of risk factors for CAD in patients with SLE or RA. To the best of our knowledge, this is the first study in Brazil to evaluate the recognition and control of traditional risk factors in SLE and RA. Moreover, it is the first in the world to assess the recognition of risk for CAD in patients with RA, as well as control of risk factors for CAD in patients with SLE, considering the range of therapeutic targets.

OBJECTIVE: to evaluate the frequency, recognition and control of risk factors for CAD in patients with SLE or RA. **METHODS:** Patients with SLE or RA treated in outpatient clinics of the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (HC / UFMG) were asked to answer a questionnaire with questions related to risk factors for CAD. Medical records of participating were reviewed to assess these factors, proposed treatments and fulfilled therapeutic goals. Data obtained from medical records were compared with those obtained in the questionnaires. **RESULTS AND DISCUSSION:** The study included 137 women with SLE and 133 women with RA. Patients with SLE had mean (SD) age of 41.50 (11.89) years and patients with RA had mean (SD) age of 57.32 (12.92) years. Among SLE patients, the frequency of systemic arterial hypertension was 51.1% and 85.7% of affected patients recognized to be hypertensive. Between the hypertensive group, 71.4% had desirable control and 24.3% had optimal control of blood pressure. The frequency of dyslipidemia was 46.0% and 68.3% of affected patients considered themselves dyslipidemic. Between the dyslipidemic group, 30.2% had control of HDL, 55.6% had control of triglyceride (TG), 69.8% had desirable control of LDL and 17.5% had optimal control of LDL. The frequency of diabetes mellitus (DM) was 11.7%. Between the diabetic group, 87.5% acknowledged being diabetic, 50.0% had desirable control of DM and 37.5% had ideal control of DM. Among RA patients, the frequency of hypertension was 66.2% and 89.8% of affected patients recognized to be hypertensive. Between the hypertensive group, 63.3% had desirable control and 17.0% had optimal control of blood pressure. The frequency of dyslipidemia was 54.1% and 68.1% of patients considered themselves dyslipidemic. Among the dyslipidemic group, 55.6% had control of HDL, 56.9% had control of TG, 59.4% had desirable control of LDL and 34.7% had optimal control of LDL. The frequency of DM was 16.5% and 90.9% of the affected patients acknowledged being diabetic. Between the diabetic group, 40.9% had desirable control of DM and 27.3% had ideal control of DM. **Conclusion:** When compared to the general population, the frequency of hypertension, DM and dyslipidemia is high among SLE and RA patients undergoing treatment at HC / UFMG. Most patients achieved desirable control of hypertension or dyslipidemia and about half have reached the DM control. It was found that patients have a high recognition of the carrier status of a particular risk factor.

Keywords: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, coronary artery disease, cardiovascular risk factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fatores de risco para doença arterial coronariana nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico	17
Figura 2	Fatores de risco para doença arterial coronariana nos pacientes com artrite reumatoide	22
Figura 3	Fluxograma de pacientes incluídos no estudo	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios do <i>American College of Rheumatology</i> para classificação do lúpus eritematoso sistêmico revisados em 1982/1997 (ACR 1982/1997)	7
Tabela 2	Critérios do <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics de 2012 – SLICC/2012</i> para classificação do lúpus eritematoso sistêmico	8
Tabela 3	Critérios do <i>American College of Rheumatology</i> e <i>The European League Against Rheumatism</i> para classificação da artrite reumatoide (ACR/EULAR 2010)	14
Tabela 4	Fatores de pior prognóstico na artrite reumatoide	16
Tabela 5	Características sócio-demográficas das 137 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e das 133 pacientes com artrite reumatoide, HC/UFMG 2011-2014	39
Tabela 6	Características clínicas acumuladas e de tratamento atual de 137 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, HC/UFMG 2011-2014	40
Tabela 7	Características clínicas acumuladas e de tratamento atual de 133 pacientes com artrite reumatoide, HC/UFMG 2011-2014	41
Tabela 8	Reconhecimento dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana pelos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014	42
Tabela 9	Frequência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014	44
Tabela 10	Frequência, reconhecimento e controle da dislipidemia nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014	44
Tabela 11	Frequência, reconhecimento e controle do diabetes melito nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014	45
Tabela 12	Frequência relatada de orientações higienodietéticas para controle dos fatores de risco recebidas pelos pacientes com os fatores de risco para doença arterial coronariana, HC/UFMG 2013-2014	45
Tabela 13	Frequência relatada de adesão às orientações recebidas para tratamento dos fatores de risco dentre os pacientes que reconheciam possuir o fator de risco, HC/UFMG 2013-2014	46
Tabela 14	Sugestões dos autores em relação às metas para tratamento de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana a serem alcançadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.	57
Tabela 15	Sugestões dos autores em relação às metas para tratamento de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana a serem alcançadas em pacientes com artrite reumatoide.	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR – *American College of Rheumatology*
AINE – Anti-inflamatório não esteroide
Anti-CCP – Anti peptídeo citrulinado cíclico
Anti- β 2-microglobulina – Anti beta 2 microglobulina
aPL – Anticorpo anti-fosfolípide
Apo-A1 – Apolipoproteína A1
ATM – Antimalárico
CDAI - *Clinical Disease Activity Index*
DAC – Doença arterial coronariana
DAS – *Disease Activity Score*
DM – Diabetes melito
DMCD – Drogas modificadoras do curso da doença
DP – Desvio padrão
DRC – Doença renal crônica
EULAR - *European League Against Rheumatism*
FAN – Fator antinuclear
FR – Fator reumatoide
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c – Hemoglobina glicada
HC/UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HF – História familiar
IAM – Infarto agudo do miocárdio
IFN- α – Interferon alfa
IFN-I – Interferon tipo I
IL-1 – Interleucina 1
IL-17 – Interleucina 17
IL-6 – Interleucina 6
LES – Lúpus eritematoso sistêmico
MMF – Micofenolato de mofetila
MTX – Metotrexato
PA – Pressão arterial
PAD – Pressão arterial diastólica
PAS – Pressão arterial sistólica
PCR – Proteína C reativa
SLEDAI-2Km - *systemic lupus erythematosus disease activity index* modificado
SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
TG – Triglicérides
TGF- β – Fator de crescimento transformador beta
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
VHS – Velocidade de hemossedimentação
VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Lúpus eritematoso sistêmico.....	2
1.1.1	Epidemiologia	2
1.1.2	Etiopatogênese.....	2
1.1.3	Manifestações clínicas.....	3
1.1.4	Manifestações laboratoriais	5
1.1.5	Diagnóstico.....	6
1.1.6	Tratamento.....	8
1.1.7	Avaliação da atividade e prognóstico.....	9
1.2	Artrite reumatoide	10
1.2.1	Epidemiologia	10
1.2.2	Etiopatogênese.....	10
1.2.3	Manifestações clínicas.....	11
1.2.4	Manifestações laboratoriais	12
1.2.5	Manifestações radiológicas	13
1.2.6	Diagnóstico.....	13
1.2.7	Tratamento.....	14
1.2.8	Avaliação da atividade e prognóstico.....	15
1.3	A doença arterial coronariana e seus fatores de risco no contexto do lúpus eritematoso sistêmico	16
1.4	A doença arterial coronariana e seus fatores de risco no contexto da artrite reumatoide	21
1.5	Doença arterial coronariana e seus fatores de risco nos ambulatórios de AR e LES do Hospital das Clínicas da UFMG	25
1.6	Reconhecimento e controle dos fatores de risco para doença arterial coronariana no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide.....	26
2	OBJETIVOS	29
2.1	Objetivo geral.....	30
2.2	Objetivos específicos	30
3	PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS	31
4	RESULTADOS	37
4.1	Reconhecimento geral dos fatores de risco para doença arterial coronariana	42
4.2	Frequência, reconhecimento e controle dos fatores de risco para doença arterial coronariana	42
4.3	Adesão às orientações recebidas para tratamento dos fatores de risco	45

4.4	Influência do conhecimento e reconhecimento do estado de portador sobre o controle da HAS, dislipidemia e DM	47
5	DISCUSSÃO	48
5.1	Análise críticas dos resultados	49
5.2	Conclusão	63
5.3	Limitações.....	64
5.4	Perspectivas futuras.....	64
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
	APÊNDICES E ANEXOS	77

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lúpus eritematoso sistêmico

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica que acomete múltiplos órgãos e sistemas. A gravidade da doença é variável, abrangendo um amplo espectro de manifestações (LANNA; TELLES; FERREIRA, 2014).

1.1.1 Epidemiologia

O LES tem prevalência no mundo estimada em 40 a 50 casos por 100 mil habitantes. No nordeste brasileiro, estudo mostrou que a incidência é de 8,7 casos por 100.000 habitantes/ano (VILAR; RODRIGUES; SATO, 2003). Acomete principalmente mulheres com idade de 15 a 45 anos e a proporção em adultos é de 10 a 15 mulheres para cada homem (SIMARD; COSTENBADER, 2014).

1.1.2 Etiopatogênese

O LES se caracteriza por uma perda da tolerância aos antígenos próprios e desenvolvimento, portanto, de uma resposta autoimune, com deposição de imunocomplexos em tecidos e órgãos-alvo, culminando em lesão dos mesmos. Os fatores que levam a essa autoimunidade não são completamente conhecidos, mas sabe-se que é necessária uma complexa interação entre fatores genéticos e exposição ambiental (COOPER et al., 2002).

Estudos já identificaram algumas mutações e vários polimorfismos relacionados ao LES, a maioria deles localizados no complexo principal de histocompatibilidade

(BARCELLOS et al., 2009). Em relação às interações ambientais, já foram descritas alterações hormonais que poderiam estar envolvidas na etiopatogênese do LES e alguns estudos sugerem que a produção de anticorpos contra o vírus Epstein-Barr tenha também associação com o surgimento da doença, assim como o tabagismo, exposição à sílica e à radiação ultravioleta (PARKS et al., 2002).

1.1.3 Manifestações clínicas

Sinais e sintomas inespecíficos, como febre, perda ponderal, hiporexia e mialgia, podem ocorrer, na maioria dos pacientes, em qualquer fase da doença. Além desse quadro inespecífico, a doença se manifesta afetando diferentes sistemas, como será descrito a seguir (COJOCARU et al., 2011a).

Aproximadamente 90% dos pacientes apresenta manifestações musculoesqueléticas, sendo portanto, as manifestações mais comuns. É predominante um quadro de poliartrite intermitente eventualmente associada à miosite (COJOCARU et al., 2011b).

As lesões mucocutâneas também são bastante comuns. Ocorrem em 70 a 80% dos pacientes e podem ser divididas em lesões inespecíficas, agudas, subagudas ou crônicas. As lesões inespecíficas mais comuns são as vasculites, alopecia não-cicatricial e urticária (ROTHFIELD; SONTHEIMER; BERNSTEIN, 2006).

No grupo das lesões agudas, enquadra-se o eritema malar, as lesões máculo-papulares generalizadas por fotossensibilidade e, em casos mais graves, as lesões bolhosas. (MACHADO et al., 2008). O LES subagudo manifesta-se de duas formas distintas: as lesões pápulo-escamosas e as lesões anulares. O LES cutâneo crônico é

caracterizado por lesões que surgem em áreas expostas ou não expostas ao sol e que, ao cicatrizarem, evoluem com atrofia e cicatriz no local, sendo sua lesão representante mais comum o LES discoide (ROTHFIELD; SONTHEIMER; BERNSTEIN, 2006).

O acometimento renal é uma das mais graves manifestações do LES, ocorre em 50 a 70% dos pacientes e aumenta de forma importante a morbimortalidade da doença. A nefrite lúpica geralmente se manifesta por hematúria, piúria, cilindros celulares, elevação de escórias nitrogenadas e hipertensão arterial (ORTEGA et al., 2010).

Envolvimento pulmonar pode ocorrer em 50 a 70% dos pacientes e pode se manifestar como prejuízo da função pulmonar, derrame pleural, embolia pulmonar, pneumonite, hemorragia alveolar, hipertensão pulmonar, ou síndrome do pulmão encolhido (COJOCARU et al., 2011a).

O envolvimento cardiovascular no LES abrange lesão de coronárias, endocárdio, miocárdio e pericárdio, e tem sido descrito entre 50 a 89% dos pacientes. A pericardite é a manifestação mais comum, enquanto miocardite e distúrbios de condução são raros. Vários fatores levam à lesão de coronárias nos indivíduos com LES, dentre eles, arterite, eventos trombóticos associados ou não a anticorpos antifosfolípidos, vasoespasmos e embolização de vegetações valvares. Entretanto, o fator mais importante é a aterosclerose acelerada, que será abordada de forma mais detalhada adiante (TELLES et al., 2007).

O LES neuropsiquiátrico abrange uma ampla gama de manifestações psiquiátricas e neurológicas, tanto no sistema nervoso central como no periférico, incluindo mielopatias, cefaleia, coreia, psicose, entre outros (MUSCAL; BREY, 2010).

As manifestações gastrointestinais ocorrem em 25% a 40% dos pacientes e se caracterizam mais comumente por dor abdominal, alteração de enzimas hepáticas e mais raramente por pancreatite, hepatite autoimune, enteropatia perdedora de proteínas,

vasculite mesentérica e pseudo-obstrução intestinal (SULTAN; IOANNOU; ISENBERG, 1999).

Outras estruturas envolvidas são os olhos, que podem apresentar mais comumente ceratoconjuntivite seca, mas também retinopatia, episclerite, esclerite e uveíte (DAVIES; RAO, 2008).

1.1.4 Manifestações laboratoriais

Anormalidades hematológicas são comuns e podem afetar todas as linhagens de elementos do sangue, o que geralmente culmina em leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e anemia (LANNA; TELLES; FERREIRA, 2014; HOCHBERG, 2011). O principal auto-anticorpo encontrado no LES é o FAN, visto na maioria dos pacientes. O anti-Sm e o anti-DNA nativo são auto-anticorpos mais específicos para a doença, e este último guarda uma estreita relação com a atividade renal. Anticorpos antifosfolípides também são mais comuns em indivíduos com LES do que na população geral, estando presentes em cerca 15% a 34% dessa população (IPPOLITO et al., 2011).

O consumo do complemento pela formação de imunocomplexos pode causar hipocomplementenemia. Outras alterações laboratoriais que podem ocorrer são a elevação da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS), geralmente nos períodos de atividade da doença (GLADMAN; IBAÑEZ; UROWITZ, 2002).

1.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de LES baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais. O *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu os critérios para diagnóstico da doença em 1971 e estes foram revisados em 1982 e em 1997 (tabela 1). A combinação de quatro ou mais critérios é suficiente para o diagnóstico de acordo com essa classificação. Recentemente, outro grupo denominado *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC) propôs uma nova classificação para o diagnóstico do LES, na qual foram incluídos critérios não contemplados anteriormente, aumentando a sensibilidade para o diagnóstico. Nessa nova classificação, o diagnóstico pode ser dado com a combinação de no mínimo quatro critérios, sendo pelo menos um clínico e um imunológico (tabela 2) (HOCHBERG, 1997; TAN et al., 1982)

Tabela 1 – Critérios do *American College of Rheumatology* para classificação do lúpus eritematoso sistêmico revisados em 1982/1997 (*adaptado de LANNA; TELLES; FERREIRA, 2014*).

Critério
1. Eritema malar
2. Lesão cutânea crônica (discoide)
3. Fotossensibilidade
4. Úlcera oral ou nasofaríngea
5. Artrite não erosiva, acometendo duas ou mais articulações
6. Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor atrito, derrame, alterações no ECG)
7. Acometimento renal: proteinúria persistente ($>0,5\text{g}/\text{dia}$ ou $>3+$ no EUR) ou cilindros celulares
8. Convulsão ou psicose
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1500/\text{mm}^3$ (em duas ou mais ocasiões), ou trombocitopenia $<1000/\text{mm}^3$ (em duas ou mais ocasiões) na ausência de medicamentos trombocitopênicos
10. Alterações imunológicas: títulos elevados de anticorpos anti-DNA ou presença de anticorpos anti-Sm ou presença de anticorpos antifosfolípides baseada em: a) teste positivo para o anticorpo anticoagulante lúpico usando o método <i>standard</i> ; b) níveis elevados de anticorpos anti-cardiolipina IgM ou IgG; c) teste falso-positivo para <i>Treponema pallidum</i> por pelo menos 6 meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência
11. Presença de anticorpos antinucleares: um título elevado de FAN pela IFI ou teste equivalente, em qualquer época de investigação, na ausência de medicamentos que possam induzi-los

ECG = eletrocardiograma; EUR = exame de urina rotina; FAN = Fator anti-nuclear; IFI = imunofluorescência

Tabela 2 – Critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics de 2012 – SLICC/2012* para classificação do lúpus eritematoso sistêmico (*adaptado de LANNA; TELLES; FERREIRA, 2014*).

Manifestação clínica
1. Lúpus cutâneo agudo, incluindo: eritema malar, lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica – variante lúpus, eritema maculopapular, eritema fotossensível do lúpus ou lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme/anular) 2. Lúpus cutâneo crônico: lúpus discoide, lúpus hipertrófico/verrucoso, <i>lupus profundus</i> (paniculite), lúpus túmido, lúpus mucoso, sobreposição líquen plano/lúpus discoide 3. Úlcera mucosa: palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal (na ausência de outras causas) 4. Alopecia não cicatricial 5. Atrite/artralgia: sinovite de duas ou mais articulações ou artralgia em duas ou mais articulações com rigidez matinal de pelo menos 30 minutos 6. Serosite: pleurite (dor de pelo menos um dia/derrame pleural/atrito pleural) ou pericardite (dor de pelo menos um dia/derrame/atrito/alteração no ECG) 7. Nefrite: proteinúria 24h >500mg ou relação prot/creat >500mg/g, cilindro eritrocitário 8. Neurológicas: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica/craniana, estado confusional agudo (na ausência de outras causas) 9. Anemia hemolítica 10. Leucopenia (<4000/mm³ em pelo menos uma ocasião) ou linfopenia (<1000/mm³ em pelo menos uma ocasião) 11. Plaquetopenia (<100.000/mm³ em pelo menos uma ocasião)
Alterações imunológicas
1. FAN Hep2 positivo 2. Anti-DNA positivo 3. Anti-Sm positivo 4. Anticorpo antifosfolípide positivo: anticoagulante lúpico, anticardiolipina (título moderado/alto – IgA/IgM/IgG), VDRL falso-positivo, anti-α2glicoproteína 1 5. Complemento baixo: C3, C4, CH50 6. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)

ECG = eletrocardiograma; FAN = Fator anti-nuclear; IgA = Imunoglobulina A; IgG = Imunoglobulina G; IgG = Imunoglobulina G; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory;

1.1.6 Tratamento

O tratamento do LES tem como objetivo reduzir a atividade da doença, prevenir exacerbações e tratar as mesmas quando ocorrem. A abordagem não-medicamentosa envolve uma série de cuidados, como orientar cessação do tabagismo, controle de obesidade e dislipidemia, prevenção de osteoporose, entre outras. O tratamento

medicamentoso depende dos órgãos envolvidos e da gravidade da doença. As drogas mais usadas são o corticoide e os antimaláricos (ATM). Outras drogas usadas são os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), azatioprina, metotrexato (MTX), ciclosporina, micofenolato de mofetila (MMF), leflunomida, ciclofosfamida e os imunobiológicos (KUHN et al., 2015).

1.1.7 Avaliação da atividade e prognóstico

Como as manifestações do LES variam muito ao longo da doença, a atividade do LES pode ser obtida por meio de escores padronizados, sendo que um dos mais conhecidos, e usado no Serviço de Reumatologia do HC/UFGM, é o SLEDAI-2K_m (*systemic lupus erythematosus disease activity index* modificado). Esse índice é composto por itens referentes a avaliação clínica de manifestações da doença e avaliação de exames laboratoriais: hemograma e urina rotina. O termo “modificado” se refere ao fato de não avaliar os parâmetros sorológicos - anti-dsDNA e complemento sérico (URIBE et al., 2004).

O prognóstico da doença tem melhorado bastante nos últimos anos devido a vários fatores, como diagnóstico precoce, melhor controle das comorbidades e melhores opções terapêuticas, embora pacientes negros ou com baixo nível socioeconômico e cultural, apresentem um prognóstico pior. A mortalidade geral dos pacientes com LES tem apresentado redução importante, mas a mortalidade por eventos cardiovasculares tem aumentado em indivíduos com a doença e se configura atualmente como a principal causa de morte por esta doença em países desenvolvidos (BERNATSKY et al., 2006; STOJAN; PETRI, 2013). Entretanto, a mortalidade por infecções e injúria renal ainda parece ser a

causa principal causa da mortalidade entre pacientes lúpicos em São Paulo – Brasil (SOUZA; SANTO; SATO, 2012).

1.2 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, que afeta prioritariamente articulações e estruturas peri-articulares, sendo, entretanto, possível o envolvimento de diversos órgãos e sistemas (PINTO et al., 2014).

1.2.1 Epidemiologia

AR é a artrite inflamatória mais frequente e atinge 0,5% a 1% da população mundial. É 2 a 3 vezes mais comum em mulheres que em homens e aumenta sua incidência com a idade, sendo mais comum dos 30 aos 50 anos (SILMAN; PEARSON, 2002).

1.2.2 Etiopatogênese

A patogênese da AR é multifatorial e engloba fatores genéticos, ambientais e hormonais. Várias alterações genéticas já foram documentadas, sendo a maioria dos alelos localizados dentro do complexo principal de histocompatibilidade. O tabagismo é o fator ambiental mais fortemente relacionado ao risco de desenvolvimento de AR, porém fatores hormonais, baixa posição socioeconômica, poluição ambiental, infecção (Parvovírus, Epstein-Barr, *Mycoplasma* e *Mycobacterium*), deficiência de vitamina D, de cobre e de

selênio, também parecem influenciar o desenvolvimento da doença (PIERINGER; STUDNICKA-BENKE, 2013).

A combinação desses fatores propicia o desenvolvimento da doença que, de forma semelhante ao LES, traduz-se por uma perda de auto-tolerância no organismo, levando à auto-imunidade. Nesse contexto, ocorre um desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias na sinóvia, recrutamento de neutrófilos, células T, B e *natural killers*, o que gera uma inflamação sinovial crônica e lesão articular. A auto-imunidade pode também culminar em lesões extra-articulares. Ocorre aumento de mediadores inflamatórios, prostaglandinas e metaloproteinases (KLEIN; OSPELT; GAY, 2012)

1.2.3 Manifestações clínicas

A doença normalmente se instala de forma lenta e progressiva, sendo que alguns pacientes experimentam inicialmente manifestações inespecíficas, como mialgia, fadiga, febre baixa, mal-estar, dentre outras. A inflamação articular e peri-articular leva a deformidades e incapacidade física, sendo as articulações mais afetadas as metacarpofalangianas, as interfalangianas proximais, as metatarsofalangianas, os punhos e os joelhos. A dor tem geralmente um ritmo inflamatório e pode ser acompanhada por rigidez matinal ou por rigidez após períodos de imobilização (GRASSI et al., 1998).

Em relação ao acometimento extra-articular, os nódulos reumatoides são as manifestações mais frequentes e podem também se localizar em qualquer órgão. Fraqueza muscular é uma queixa comum em pacientes com AR. A vasculite acomete uma pequena proporção de pacientes, com um espectro mais grave da doença, podendo levar a quadros com alta morbimortalidade, como gangrena de extremidades e perfuração intestinal. A

ocorrência de vasculite nos vasos que irrigam os nervos periféricos pode levar à neuropatias sensoriais e motoras (YOUNG; KODURI, 2007).

Outra característica da AR é a aterosclerose acelerada e precoce. Estudos sugerem que pacientes com AR têm até três vezes mais chance de ter um evento cardiovascular quando comparado com pessoas sem doenças inflamatórias. Os fatores que levam a esse perfil cardiovascular serão abordados mais adiante (GABRIEL, 2008). O acometimento pulmonar pode se manifestar como pleurite, derrame pleural, pneumonite intersticial e fibrose, hipertensão pulmonar e doença das pequenas vias aéreas (bronquiolite) (ANAYA et al., 1995).

Os olhos são acometidos em 15% a 25% dos pacientes e a ceratoconjuntivite seca é a manifestação mais comum. Outras manifestações podem ser a esclerite, episclerite, ceratite em faixa, uveíte anterior e miosite orbitária (YOUNG; KODURI, 2007).

1.2.4 Manifestações laboratoriais

Algumas alterações laboratoriais são inespecíficas, decorrentes da inflamação sistêmica, como elevação da PCR e VHS (geralmente indicando atividade da AR), anemia de doença crônica e trombocitose. Achados mais específicos da doença são a detecção do fator reumatoide (FR) e/ou anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), positivos em cerca de 75% a 80% dos pacientes (LEE; WEINBLATT, 2001).

1.2.5 Manifestações radiológicas

Em uma fase inicial, a radiografia geralmente mostra somente edema de partes moles e osteopenia peri-articular. Outras manifestações radiográficas características da AR são as erosões ósseas e a redução do espaço peri-articular, porém estas são mais comuns em uma fase tardia da doença. Podem ocorrer também subluxações e destruição articular (VAN DER HEIJDE, 1996).

1.2.6 Diagnóstico

O diagnóstico da AR é dado com base em um conjunto de manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais, sendo o critério mais atual o publicado pela *European League Against Rheumatism* (EULAR) em 2010 (Tabela 3). Para cada manifestação é atribuído um número de pontos e o diagnóstico pode ser dado caso o somatório seja maior ou igual a 6 (ARNETT et al., 1988).

Tabela 3 – Critérios do *American College of Rheumatology* e *The European League Against Rheumatism* para classificação da artrite reumatoide (ACR/EULAR 2010) (adaptado de PINTO et al.,2014).

Manifestação	Pontos
Acometimento articular	
1 articulação grande	0
2-10 articulações grandes	1
1-3 articulações pequenas	2
4-10 articulações pequenas	3
>10 articulações, pelo menos 1 pequenas	5
Sorologia	
FR e anti-CCP negativos	0
FR e/ou anti-CCP em títulos baixos ($\leq 3x$ o limite superior da normalidade)	1
FR e/ou anti-CCP em títulos altos ($> 3x$ o limite superior da normalidade)	2
Duração da sinovite	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Provas de atividade inflamatória	
VHS e PCR normais	0
VHS e/ou PCR elevados	1

ACR = *American college of rheumatology*; anti-CCP = Anti-peptídeo citrulinado cíclico; AR = Artrite reumatoide; EULAR = *European league against rheumatism*; PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação.

1.2.7 Tratamento

O objetivo do tratamento da AR é alcançar uma baixa atividade da doença ou sua remissão e melhorar a qualidade de vida do paciente. Os medicamentos usados para o controle da dor articular são predominantemente AINEs e analgésicos comuns, e o repouso também é muito importante. O corticoide é usado para alívio sintomático e confere também benefício em relação à progressão radiológica. Já para redução dos surtos de

atividade da doença e manutenção da remissão, são usadas as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), em associação com corticoide (MOTA et al., 2012).

As DMCD são drogas capazes de alterar a história clínica natural da AR e reduzir sua progressão radiológica. As DMCD mais usadas são o MTX, a sulfasalazina, os ATM e a leflunomida. Outras que também podem ser usadas são ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida e agentes imunobiológicos (KLARENBECK et al., 2010).

1.2.8 Avaliação da atividade e prognóstico

O curso clínico da AR é variável e depende de como a doença se manifesta em cada paciente, do grau de acometimento das articulações e do envolvimento extra-articular. Até em um mesmo paciente, pode apresentar curso clínico flutuante ao longo do tempo. Portanto, existem vários índices compostos para medir essa atividade. De forma geral, esses índices utilizam uma combinação de valores referentes ao número de articulações dolorosas, edemaciadas, valores de VHS e PCR, avaliação global subjetiva do médico e do paciente em relação à doença (avaliada por escala visual analógica), avaliação subjetiva da dor pelo paciente, que também pode ser medida por uma escala visual. Os índices validados para o cálculo são o *Disease Activity Score* (DAS), o DAS28 (derivado do DAS, usando, porém, a contagem de apenas 28 articulações), o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) e o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) (ALETAHA et al., 2008).

A mortalidade nos pacientes com AR é maior que na população geral e se deve em grande parte ao processo de aterosclerose acelerada observada nesses doentes (KAPLAN, 2010). Os fatores que conferem pior prognóstico estão registrados na tabela 4.

Tabela 4 – Fatores de pior prognóstico na artrite reumatoide (*adaptado de PINTO et al., 2014*).

Variáveis demográficas
Sexo feminino
Tabagismo
Início da doença em idade precoce
Baixo nível socioeconômico e de educação formal
Variáveis relacionadas com a doença
Atraso no diagnóstico e início do tratamento
Acometimento de mais de 20 articulações, VHS ou PCR persistentemente elevados, índices de atividade persistentemente elevados
Presença de fadiga e perda rápida da capacidade funcional
Proliferação sinovial de início rápido
Manifestações extra-articulares
Alterações radiográficas ósseas precoces
FR e anti-CCP em títulos altos

Anti-CCP = Anti-peptídeo citrulinado cíclico; AR = Artrite reumatoide; FR = Fator reumatoide; PCR = proteína C reativa VHS = velocidade de hemossedimentação.

1.3 A doença arterial coronariana e seus fatores de risco no contexto do lúpus eritematoso sistêmico

Pacientes com LES tem aproximadamente 5 a 6 vezes maior risco de apresentar evento cardiovascular do que a população geral e pacientes mais jovens (35 a 44 anos) têm um risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) 50 vezes maior que pessoas da população geral da mesma faixa etária. A associação do LES com doença arterial coronariana (DAC) está bem estabelecida na literatura e vários fatores já se mostraram importantes para o processo de desenvolvimento de DAC nos pacientes com LES. Dentre eles, enquadram-se os fatores específicos da doença ou do seu tratamento e os fatores de risco tradicionais (UROWITZ et al., 1976) (Figura 1).

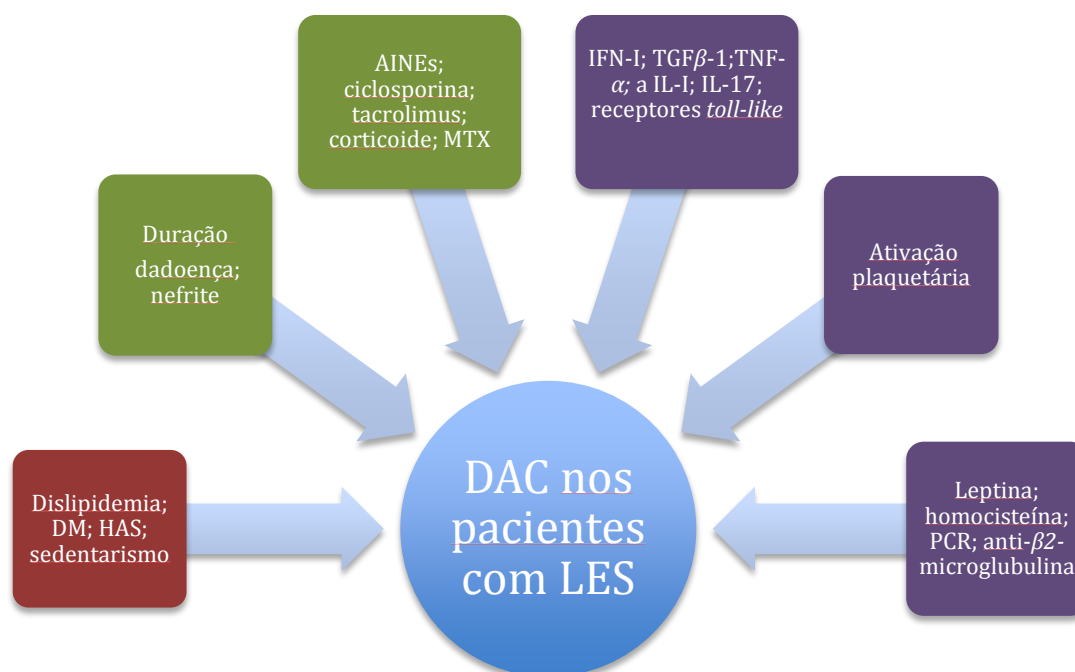


Figura 1 - Fatores de risco para doença arterial coronariana nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Legenda: AINE = Anti-inflamatório não esteroide; Anti-β2-microglobulina = Anti beta 2 microglobulina; DM = diabetes melito; IL-1 = Interleucina 1; IL-17 = Interleucina 17; IFN-I = Interferon tipo I; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; LES = Lúpus eritematoso sistêmico; MTX = Metotrexato; PCR = Proteína C reativa.

Em relação aos fatores de risco tradicionais para DAC, estudos já mostraram que, em pacientes com LES, as prevalências de dislipidemia, HAS, DM, resistência a insulina e sedentarismo são maiores que na população geral (STOJAN; PETRI, 2013). A dislipidemia é caracterizada pela elevação da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), e triglicérides (TG), aumento da fração pequena e densa do LDL (mais aterogênica) e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) (MANKAD, 2015). Esse perfil lipídico é consequência de atividade inflamatória e de um ambiente que oferece maior propensão à oxidação do LDL (BRUCE, 2005).

A atividade inflamatória aguda ou crônica, de forma geral, causa supressão dos níveis de colesterol total e de LDL, porém suprime ainda mais os níveis de HDL, o que resulta em um alto índice aterogênico (relação colesterol total/HDL) (MANKAD, 2015).

Também já foi demonstrado que a maior produção de IL-6 no LES inibe a atividade da lipoproteína lipase, fundamental no metabolismo do VLDL e LDL. Ademais, pacientes com LES podem produzir anticorpos contra a apolipoproteína-1 (Apo-A1), componente essencial do HDL, o que reduz sua capacidade anti-oxidante (BRUCE, 2005). Além disso, um grupo já demonstrou que o HDL exerce função pró-inflamatória em muitas mulheres com LES, provavelmente devido a modificações de sua função decorrentes da inflamação sistêmica (MCMAHON et al., 2006).

Diversas características próprias da doença já demonstraram contribuir para aumento do risco de DAC no LES. Dentre elas, sabe-se que produção de interferon tipo I (IFN-I), a maior ativação plaquetária e uma menor capacidade de reparo vascular (quando ocorre lesão endotelial) têm um papel importante (KAHLENBERG; KAPLAN, 2013).

Além disso, a ativação do sistema imune no LES promove a deposição de imunocomplexos nos tecidos e ativação do sistema do complemento. Essa ativação, por sua vez, parece contribuir de forma importante para o desenvolvimento da aterosclerose, uma vez que causa ativação das células endoteliais e aumenta o recrutamento de leucócitos para os vasos. Outra citocina que já foi relacionada à aterosclerose subclínica nos pacientes com LES é o fator de crescimento transformador Beta -1 ($TGF\beta-1$), um protetor natural contra aterosclerose que apresenta menor ativação nesses pacientes (BRUCE, 2005).

A presença de anticorpos antifosfolípidos já foi associada ao aumento de eventos cardiovasculares nos indivíduos com LES e já foi demonstrado que anticorpo anti-beta2-microglubulina (anti- $\beta 2$ -microglubulina) facilita a captação de LDL oxidado pelos macrófagos na parede dos vasos sanguíneos (HASUNUMA et al., 1997; STOJAN; PETRI, 2013).

Outras citocinas que parecem estar envolvidas são o $TNF-\alpha$ e a IL-1, com capacidade de ativar macrófagos e levar à inflamação arterial e disfunção endotelial, além

da IL-17, que parece contribuir para aterosclerose em doenças autoimunes. Outro fator que pode levar à disfunção endotelial no LES é a menor circulação de células progenitoras endoteliais, necessárias para o reparo após lesão do endotélio. Além disso, alguns receptores *toll-like*, que são uma família de receptores do sistema imune inato, parecem sofrer uma ativação anômala de acordo com a atividade do LES e isso pode desencadear aumento da captação de LDL oxidado pelos macrófagos, levando ao início ou propagação da aterosclerose (KAHLENBERG; KAPLAN, 2013; SKAGGS; HAHN; MCMAHON, 2012).

Em relação aos níveis de homocisteína, alguns estudos mostraram associação direta com aterosclerose subclínica no LES, eventos trombóticos e cardiovasculares, enquanto outros não mostraram essa associação (SKAGGS; HAHN; MCMAHON, 2012; STOJAN; PETRI, 2013). Outros marcadores que podem elevar-se em pacientes com LES são a leptina, que contribui para a progressão da placa aterosclerótica (TALEB et al., 2007) e a PCR, que mostrou associação com aterosclerose subclínica (SKAMRA; RAMSEY-GOLDMAN, 2010).

Muitas drogas usadas no tratamento do LES provocam efeitos colaterais que são prejudiciais ao sistema cardiovascular. Os AINEs, por exemplo, podem levar a injúria renal aguda ou agravamento de doença renal crônica (DRC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). O corticoide promove uma série de alterações metabólicas, como dislipidemia e hiperglicemia (HOCHBERG, 2011). Ciclosporina A e tacrolimus podem ser usadas para o tratamento e podem apresentar como efeitos colaterais a elevação da pressão arterial (PA) e dislipidemia (FIRESTEIN; KELLEY, 2013; HOCHBERG, 2011).

Já foi demonstrado que o uso prolongado de corticoide e sua dose acumulada em pacientes com LES estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose (DORIA et al., 2003; PETRI, 2000), enquanto o uso de corticoide em dose baixa já foi associado à

presença de placas ateroscleróticas em outros estudos (ROMAN et al., 2003). Isso sugere que a droga possua um efeito duplo: é importante ao exercer efeito anti-inflamatório, com controle da inflamação sistêmica e, assim, conferir proteção ao sistema cardiovascular e, ao mesmo tempo, em doses acumuladas maiores, exerceria efeito prejudicial provavelmente através do impacto negativo exercido na homeostase lipídica, glicêmica e pressórica (STOJAN; PETRI, 2013).

Acredita-se que os ATM sejam cardioprotetores, através da inibição de alguns receptores *toll-like*, o que reduz produção de interferon alfa (IFN- α) e culmina em redução da resposta inflamatória (SUN et al., 2007). Além disso, parecem reduzir o colesterol em pacientes que estejam usando corticoide, contribuem para a redução da glicemia de jejum (PETRI, 1996; RAHMAN et al., 1999), e para redução da rigidez arterial (KNIGHT; KAPLAN, 2013).

O MMF já demonstrou contribuição para redução da aterosclerose em alguns trabalhos com pacientes lúpicos (SKAGGS; HAHN; MCMAHON, 2012), mas não se associou com redução da aterosclerose subclínica em outros (KIANI; MAGDER; PETRI, 2012). Azatioprina já foi associada em algumas coortes a eventos cardíacos e a aumento da espessura médio-intimal carotídea (SKAGGS; HAHN; MCMAHON, 2012), embora estudo realizado no HC-UFGM tenha mostrado que o uso da azatioprina se associou a ausência de placas ateroscleróticas em carótida (TELLES et al., 2008b). Um estudo de coorte já mostrou associação entre o uso de MTX e a presença de placas ateroscleróticas não-calcificadas em pacientes com LES (KIANI et al., 2012).

A maior duração do LES e um maior índice de dano parecem estar associados à aterosclerose subclínica nos pacientes acometidos (ROMAN et al., 2003; VON FELDT et al., 2006). A atividade da doença e a nefrite também já demonstraram ser preditoras de eventos cardiovasculares (SELZER et al., 2004; STOJAN; PETRI, 2013).

Os escores tradicionais com os quais geralmente se avalia o risco cardiovascular na prática médica costumam subestimar o risco na população com LES, porque, além de não contemplarem um campo específico para incluir a doença em si como fator de risco, normalmente os pacientes são do sexo feminino e jovens. Depois de ajustado o risco pelo escore de Framingham, por exemplo, pacientes com LES continuam com um risco 7,5 a 17 vezes maior que outras pessoas na mesma faixa do escore (MANKAD, 2015). A *American Heart Association* classifica os pacientes com doenças auto-imunes em “alto risco cardiovascular” (MOSCA et al., 2011).

1.4 A doença arterial coronariana e seus fatores de risco no contexto da artrite reumatoide

A associação entre AR e a maior morbimortalidade cardiovascular já foi bem estabelecida. Sabe-se que o risco cardiovascular absoluto do paciente com AR é equivalente ao risco da população geral 5 a 10 anos mais velha e alguns estudos já mostraram risco cardiovascular semelhante ao conferido pela DM (PETERS et al., 2009; SYMMONS; GABRIEL, 2011). Assim como os pacientes diabéticos, pacientes com AR tem maior probabilidade de ter isquemia miocárdica silenciosa e morte súbita (MARADIT-KREMERS et al., 2005).

Já foi demonstrado também que há maior prevalência de disfunção endotelial e de aterosclerose subclínica em pacientes com AR, medida por placas ateroscleróticas, espessura médio-intimal carotídea e calcificação coronária (KAPLAN, 2010). Assim como no LES, ocorre maior prevalência de alguns fatores de risco tradicionais para DAC nos pacientes com AR, mas que não são os únicos responsáveis pelo elevado risco dos doentes. Além dos fatores tradicionais, portanto, a inflamação sistêmica e algumas drogas usadas no

seu tratamento contribuem para a alta morbimortalidade cardiovascular (KAHLENBERG; KAPLAN, 2013) (Figura 2).

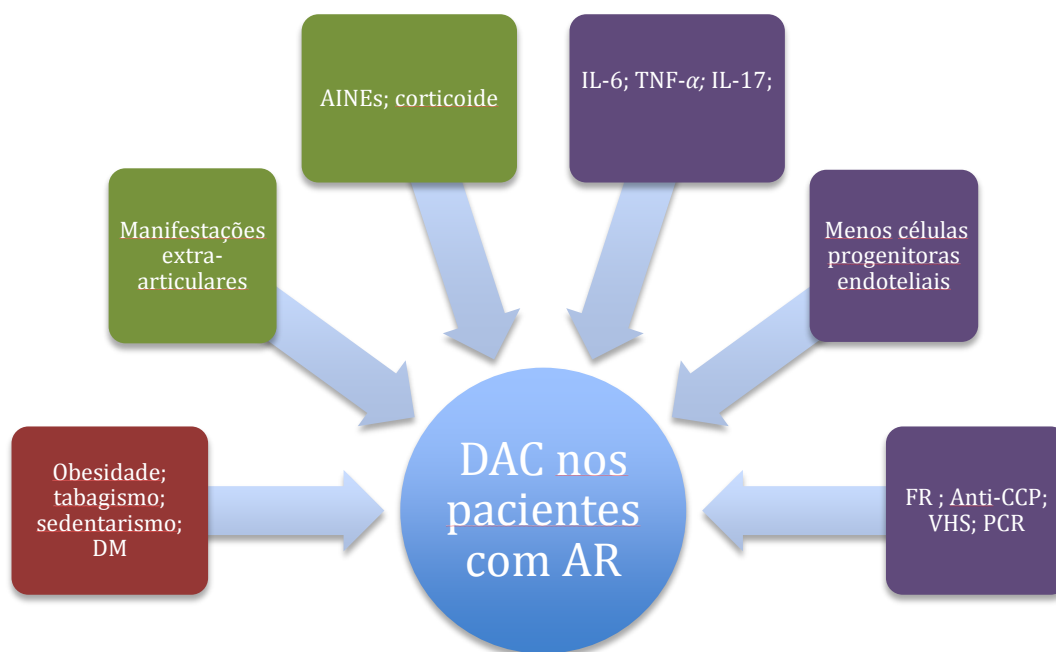


Figura 2 - Fatores de risco para doença arterial coronariana nos pacientes com artrite reumatoide. Legenda: AINE = Anti-inflamatório não esteroide; Anti-CCP – Anti peptídeo citrulinado cíclico; AR = Artrite reumatoide; DM = diabetes melito; IL-6 = Interleucina 6; IL-17 = Interleucina 17; MTX = Metotrexato; PCR = Proteína C reativa; VHS = Velocidade de hemossedimentação; TNF- α = Fator de necrose tumoral alfa.

Já foi demonstrado que pacientes com AR tem maior prevalência de obesidade, tabagismo, sedentarismo, maiores níveis de resistência à insulina, de DM, e níveis de HDL mais baixos que a população geral e, além disso, como no LES, o HDL no ambiente inflamatório proporcionado pela AR pode se tornar pró-inflamatório. Em relação à HAS, não está claro se esta é mais prevalente nos pacientes com AR do que na população geral. (CHOI; SEEGER, 2005; GILES et al., 2015; LIAO; SOLOMON, 2013; SOUBRIER et al., 2014).

Os pacientes com AR parecem ter menor prevalência de dislipidemia (LDL e colesterol total elevados) quando comparados à população geral. Entretanto, ao contrário do esperado, menores taxas de colesterol total e de LDL nesses pacientes estão associadas a um maior risco cardiovascular. Sugere-se que, assim como em outros estados infecciosos/inflamatórios, a própria inflamação cause um declínio dos níveis de LDL, colesterol total e HDL, sendo mais evidente o efeito neste último. O estado inflamatório, portanto, poderia explicar a relação entre o maior risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes com menores taxas de colesterol (CHARLES-SCHOEMAN, 2012; MANKAD, 2015).

Além disso, a prevalência do LDL pequeno e denso (mais pró-aterogênico) é maior entre pacientes com AR do que na população geral (KAPLAN, 2010). A literatura também sugere que, embora os pacientes sejam mais obesos que a população geral, o IMC mais alto nesses pacientes se correlaciona com menor mortalidade por causas cardiovasculares. Uma das hipóteses para explicar esse aparente paradoxo seria que a inflamação sem controle é o fator comum que leva tanto à redução do IMC quanto ao aumento de risco cardiovascular (SYMMONS; GABRIEL, 2011).

Em relação ao papel da própria doença e seus mediadores, já foi demonstrado que TNF- α e IL-17 aumentam a resistência à insulina em pacientes com AR e estão relacionados ao aumento de eventos cardiovasculares (RHO et al., 2009). Também já foi demonstrado que o nível aumentado de IL-6 está associado ao aumento de cálcio coronário em pacientes com a doença (KAHLENBERG; KAPLAN, 2013). Os auto-anticorpos FR e anti-CCP estão associados à disfunção endotelial (HJELTNES et al., 2011) e os marcadores de atividade da doença (VHS e PCR), assim como a presença de FR e anti-CCP, já foram associados a maior morbimortalidade cardiovascular nesses pacientes (MANKAD, 2015).

Além disso, pacientes com AR apresentam menor número de células progenitoras endoteliais, o que pode contribuir para a disfunção endotelial, como já explicado na sessão referente ao LES (GRISAR et al., 2005). A literatura já mostrou que pacientes com AR tem uma expansão da população de linfócitos TCD4+CD28-, o que estaria relacionado à aterosclerose subclínica e disfunção endotelial (GERLI et al., 2004). Outra característica associada ao maior risco cardiovascular é a presença de manifestações extra-articulares (KAPLAN, 2010).

Em relação às consequências das drogas usadas no tratamento da AR sobre o risco cardiovascular, os resultados encontrados por diferentes autores são divergentes entre si. Sollomon e colaboradores mostraram que corticoides, azatioprina e leflunomida aumentaram o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com AR (SOLOMON et al., 2006), enquanto Naranjo e colaboradores mostraram que o uso prolongado de MTX, sulfasalazina, corticoide, leflunomida e anti-TNF reduziram o risco cardiovascular nesses pacientes (NARANJO et al., 2008). Um trabalho mostrou redução na formação de placas ateroscleróticas com o uso de anti-TNF α (KAPLAN, 2010).

A influência das DMCD sobre o perfil lipídico ainda não está bem esclarecida, apesar de existirem evidências de que a hidroxicloroquina melhora o perfil lipídico em pacientes com AR. Em relação às DMCD imunobiológicas, existem evidências de que o anti-TNF α aumenta o colesterol total e o HDL, e o anti-IL6 aumenta o colesterol total e o LDL. No entanto, essas alterações no perfil lipídico parecem ser dependentes do seu efeito de controle da doença (LIAO; SOLOMON, 2013).

Alguns estudos sugerem que o MTX e o Infliximabe (um anti-TNF α) reduzem a resistência à insulina em pacientes com AR e o uso de anti-TNF α e hidroxicloroquina reduzem o risco de desenvolvimento de DM em comparação com outras DMCD.

Rituximabe (um anti-CD 20) parece melhorar a disfunção endotelial em pacientes com AR (DESSEIN; JOFFE; STANWIX, 2002; LAI-SHAN TAM, 2007; SOLOMON et al., 2011).

Em relação ao uso do corticoide, alguns estudos sugerem que a droga aumenta os níveis de colesterol total e aumentam o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com FR positivo, mas não em pacientes com FR negativo. Porém, em pacientes que já tiveram doença isquêmica manifesta, parecem reduzir o risco cardiovascular (KAPLAN, 2010).

Assim como no LES, os escores que estimam o risco cardiovascular usados tradicionalmente na população geral também subestimam o risco dos pacientes com AR (PETERS et al., 2010).

1.5 Doença arterial coronariana e seus fatores de risco nos ambulatórios de AR e LES do Hospital das Clínicas da UFMG

Esse trabalho pertence a uma linha de pesquisa em doença cardiovascular do ambulatório de LES e AR, iniciada em 2002. Dentro dessa linha de pesquisa, já foram concluídos dois projetos de mestrado e dois projetos de doutorado e publicados diversos artigos (FERREIRA et al., 2007; TELLES et al., 2007, 2008a, 2013).

Um dos estudos realizados dentro dessa linha de pesquisa, em 2007, relatou frequência alta de fatores de risco para DAC em pacientes com LES. De 172 pacientes avaliados (média de idade de 38 anos), 48,8% apresentavam HAS, 40,7% tinham dislipidemia e 43,3% possuíam obesidade abdominal. De todos os pacientes, 22,7% apresentavam três ou mais fatores de risco para DAC (TELLES et al., 2008) (Anexo A). Placas ateroscleróticas em carótidas foram encontradas em 16(9,3%) pacientes, associado a idade, tempo de uso da PDN e tabagismo. Uso de imunossupressores foi associado a

ausência de placa. O acompanhamento longitudinal desses pacientes mostrou progressão da aterosclerose carotídea, avaliada pelo aumento espessura médio-intimal ou pela presença de novas placas ateroscleróticas, em 27% dos mesmos, em um seguimento de aproximadamente 3 anos. Os fatores independentemente associados à progressão foram maior duração do LES e proteinúria nefrótica no início do acompanhamento (TELLES et al., 2013) (Anexo B). Esses achados são compatíveis com o que já foi descrito na literatura em geral, pois demonstra a associação da aterosclerose subclínica nesses pacientes não só com fatores de risco tradicionais, como tabagismo, mas também com características próprias do LES e seu tratamento, como uso de PDN, acometimento renal e duração da doença.

Outro trabalho realizado no Serviço de Reumatologia, avaliando 102 pacientes com AR (média de idade de 55,5 anos) mostrou que 16,7% tinham DM, 58,8% tinham HAS, 63,7% apresentavam dislipidemia e 90% tinham obesidade abdominal (dados ainda não publicados).

1.6 Reconhecimento e controle dos fatores de risco para doença arterial coronariana no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide

A despeito do alto risco cardiovascular presente em pacientes com LES ou AR, poucos trabalhos avaliaram o reconhecimento dos fatores de risco por pacientes com LES e nenhum trabalho, do nosso conhecimento, após pesquisa nas bases *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*, avaliou esse reconhecimento por pacientes com AR.

Os poucos estudos que avaliaram esse reconhecimento em indivíduos com LES descreveram que muitos pacientes não são capazes de reconhecer que possuem um alto risco para DCV ou de identificar quais são os principais fatores de risco para DAC, e quais

desses fatores eles possuem. Além disso, os pacientes parecem desconhecer parte das orientações necessárias para controle adequado dos mesmos (BENGTSSON et al., 2011; COSTENBADER et al., 2004; PETRI et al., 1992; SCALZI et al., 2008).

O conhecimento dos pacientes sobre o seu próprio risco para evento cardiovascular é importante para melhorar a aderência a estratégias de redução e controle dos fatores de risco (DU PASQUIER; ASLANI, 2008; LEE et al., 2013). Um estudo com a população geral australiana mostrou que uma das barreiras para adoção de medidas higieno-dietéticas para prevenção de DCV, foi o fato de o indivíduo não reconhecer seu próprio risco cardiovascular (HAIDINGER et al., 2012).

Não encontramos na literatura trabalhos que mediram metas terapêuticas atingidas no tratamento dos fatores de risco para DAC em pacientes com LES, embora alguns autores tenham demonstrado que essas comorbidades são, muitas vezes, mal abordadas pelos médicos assistentes, com escassez de orientações higieno-dietéticas e de prescrição de medicamentos para seu tratamento. De forma semelhante, estudos já documentaram que os pacientes com AR possuem seus fatores de risco para DAC mal controlados (CHUNG et al., 2012; PETRI et al., 1992; UROWITZ et al., 2006).

O controle desses fatores de risco tem um impacto grande sobre a diminuição do risco de eventos cardiovasculares em diversos grupos de pacientes e na população geral (GAZIANO, 2007). Em se tratando de pacientes jovens com LES e AR, que apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares precoces, o controle adequado desses fatores de risco pode ter impacto significativo na sua expectativa de vida.

Dito isto, este trabalho pretende avaliar o reconhecimento e o controle da HAS, DM e dislipidemia em pacientes com LES ou AR atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG). Considera-se ser de grande importância saber se os pacientes estão sendo bem orientados em relação ao seu risco cardiovascular, e

se esses fatores de risco tradicionais para DAC tem sido corretamente abordados e tratados, considerando-se metas terapêuticas estabelecidas na literatura. Dessa forma, serão identificadas possíveis falhas, que permitirão a implementação de medidas visando o melhor controle dessas comorbidades.

Esse trabalho será o primeiro, do conhecimento dos autores, a apresentar dados nacionais em relação ao reconhecimento e controle desses fatores de risco em indivíduos com LES ou AR e o primeiro trabalho no mundo, também do conhecimento dos autores, a avaliar o reconhecimento do risco para DAC por pacientes com AR, assim como o controle de fatores de risco para DAC em pacientes com LES, considerando-se alcance de metas terapêuticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever a frequência, reconhecimento e controle dos fatores de risco tradicionais para DAC em pacientes atendidos no ambulatório de LES e AR do HC/UFMG.

2.2 Objetivos específicos

- 1- Avaliar se o conhecimento sobre um determinado fator ou o reconhecimento do estado de portador desse fator influencia no controle terapêutico do mesmo.
- 2- Avaliar se os pacientes com LES ou AR receberam orientação do médico para controle dos seus fatores de risco para DAC e se foram aderentes a essas orientações.

3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

Esse é um estudo observacional transversal realizado em pacientes com diagnóstico de LES ou AR, acompanhados nos respectivos ambulatórios do HC/UFG, que foram convidados a participar como voluntários da pesquisa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG – CEP, sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 06992112.7.0000.5149 (Anexo C).

Critério de inclusão:

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LES (segundo os critérios de classificação ACR 1982/97 ou SLICC 2012) (HOCHBERG, 1997; TAN et al., 1982) ou AR (segundo critérios de classificação EULAR/ACR 2010) (ALETAHA et al., 2010) atendidos no Serviço de Reumatologia do HC/UFG, sexo feminino, com idade acima de 18 anos, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Apêndice A.

Optou-se pela não inclusão de pacientes do sexo masculino pela baixa frequência dos mesmos nos ambulatórios e porque se comportam de forma diferente das mulheres em relação à doença cardiovascular (MOSCA; BARRETT-CONNOR; WENGER, 2011).

Crítérios de exclusão:

Seriam excluídos pacientes que apresentassem disfunção cognitiva grave que impedisse a compreensão e resposta ao questionário ou com impossibilidade de revisão de prontuário por quaisquer motivos.

Protocolo de pesquisa:

Avaliação sócio-demográfica incluiu perguntas sobre a escolaridade e itens para classificação socioeconômica de acordo com *Critério de Classificação Econômica Brasil* 2014, disponível em <<http://www.abep.org/criterio-brasil>> (Anexo D).

As pacientes participantes foram solicitadas a responder um questionário baseado no questionário do *Health Promotion and Disease Prevention, Centers of Disease Control* (SCHOENBORN, 1988) (Apêndice B). O questionário contém perguntas relacionadas ao conhecimento dos pacientes sobre: a) quais são os fatores de risco para DAC b) quais desses fatores eles possuem; c) orientações e tratamentos propostos pelos médicos assistentes para manejo desses fatores e d) adesão a essas orientações e tratamentos propostos.

Para avaliar o reconhecimento das pacientes em relação aos fatores de risco, a paciente respondeu, para cada fator de risco, se ela achava que aquele fator aumentava pouco, muito, ou não aumentava o risco de desenvolver doença cardiovascular, conforme questionário (Apêndice B). As respostas “aumenta muito” e “aumenta pouco” foram categorizadas como reconhecimento pelo paciente de que aquele fator era fator de risco para DAC. As respostas “não aumenta” ou “não sei” foram categorizadas como o não reconhecimento daquele fator como fator de risco para DAC pela paciente.

Para avaliar a orientação higienodietética recebida para manejo da HAS, foi perguntado à paciente se ela havia recebido orientação do médico para reduzir o sal da alimentação, perder peso ou fazer atividade física. Para avaliar a orientação higienodietética recebida para manejo da dislipidemia, foi perguntado à paciente se ela havia recebido orientação do médico para reduzir a gordura ou colesterol da

dieta ou fazer atividade física. Para avaliar a orientação higienodietética recebida para manejo da DM, foi perguntado à paciente se ela havia recebido orientação do médico para fazer dieta para emagrecer, reduzir o açúcar da dieta ou praticar atividade física (ver questionário – Apêndice B).

Após aplicação do questionário, os prontuários das pacientes foram revistos, para pesquisa da frequência e controle do DM, HAS e dislipidemia e pesquisa de drogas usadas para controle desse fatores de risco e para o controle da doença de base. O prontuário dos ambulatórios de LES e AR são adequadamente estruturados para pesquisa clínica.

Para o diagnóstico de HAS, considerou-se uso de medicamentos anti-hipertensivos (desde que não tenham sido indicados para controle de proteinúria) ou PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140mmHg ou PA diastólica (PAD) maior ou igual 90 mmHg, ou ainda a anotação do diagnóstico pelo médico. Considerou-se HAS com controle desejável quando a última medida da PA anotada no prontuário mostrava PAS menor que 140mmHg e PAD menor que 90mmHg. Considerou-se HAS com controle ideal quando a última medida da PA anotada no prontuário mostrava PAS menor que 130mmHg e PAD menor que 80mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Para diagnóstico de dislipidemia, considerou-se uso de drogas hipolipemiantes ou últimas medidas realizadas de LDL e TG maiores ou iguais a 160mg/dL e 150mg/dL, respectivamente, ou de HDL menor que 50mg/dL, ou ainda o diagnóstico anotado pelo médico. Considerou-se LDL com controle desejável quando a última medida anotada no prontuário era menor que 130mg/dL. Considerou-se LDL com controle ideal quando a última medida anotada no prontuário era menor que 100mg/dL. Foi avaliado também se a paciente

apresentava LDL <70mg/dL na última medida anotada do prontuário, como indicador de um controle mais rigoroso. Considerou-se HDL com controle desejável quando a última medida anotada no prontuário era maior que 50mg/dL. Considerou-se TG com controle desejável quando a última medida anotada no prontuário era menor que 150mg/dL (XAVIER et al., 2013).

Para diagnóstico de DM considerou-se uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina, ou hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%, ou glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL, ou ainda o diagnóstico anotado pelo médico. Considerou-se DM com controle desejável quando a última medida de HbA1c era menor que 7% e ideal, quando a última medida de HbA1c era menor que 6,5% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

Todos os pacientes participantes tiveram prontuário revisto para pesquisa da presença dos fatores de risco e controle desses fatores. Todos os participantes responderam ao questionário, o que incluiu perfil sócio-demográfico, perguntas sobre o conhecimento e reconhecimento de ser portador de determinado fator de risco. Entretanto, apenas as que reconheciam ser portadores desses fatores responderam sobre recebimento de orientação para controle dos fatores e adesão a essas orientações.

O banco de dados foi elaborado no programa EpiData[®] versão 3.1 (*EpiData Association, Odense, Denmark*). Para análise estatística foi usado o software *SPSS Statistics for Macintosh*, Versão 22.0 (IBM Corp. Armonk, NY. 2013) e o software *RStudio (RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA 2015)*.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram descritas como número e proporção

(%), e as variáveis contínuas por média e desvio-padrão (DP) para as variáveis normais e mediana e intervalo interquartil (IIq) para as variáveis não normais.

Para avaliação da frequência e do conhecimento dos pacientes sobre os fatores de risco para DAC, avaliação do reconhecimento e do controle de quais fatores eles possuíam, foram realizadas análises descritivas de proporções no *SPSS*.

Para avaliação da influência do conhecimento do pacientes sobre o controle da HAS, dislipidemia e DM foram realizados testes de Qui-quadrado e Fisher no *software R*, quando apropriados.

Para avaliar a diferença da frequência de usuários de insulina entre os grupos com e sem controle do DM foi usado testes de Fisher.

Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 139 pacientes com LES e 134 pacientes com AR. Três pacientes (duas com LES e uma com AR) foram excluídas pela impossibilidade de revisão do prontuário, sendo informado “perda” dos volumes pela empresa responsável pelo arquivamento dos mesmos, totalizando, ao final, 137 pacientes com LES e 133 com AR (Figura 3).

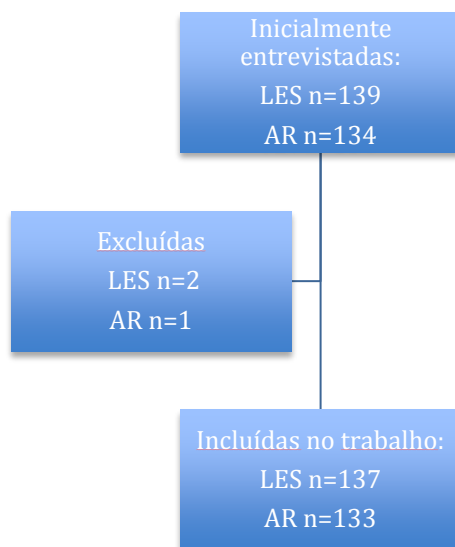


Figura 3 - Fluxograma de pacientes incluídas no estudo. Legenda: AR = Artrite reumatoide; LES = Lúpus eritematoso sistêmico.

As pacientes com LES tiveram média (DP) de idade de 41,50 (11,89) anos e as pacientes com AR, 57,32 (12,92) anos.

A mediana (IIq) do tempo de acompanhamento da doença foi de 113 meses (42 - 169) meses para as pacientes com LES e de 101 (46,75 – 166,75) meses para as com AR. A média (DP) de idade ao diagnóstico foi de 29,15 (9,65) anos para as pacientes com LES e de 43,32 (14,68) anos para as pacientes com AR. As características sócio-demográficas das pacientes encontram-se na tabela 5. A distribuição das manifestações clínico-laboratoriais, assim como as características clínicas e de tratamento do LES e da AR na amostra encontram-se nas tabelas 6 e 7.

Tabela 5 – Características sócio-demográficas das 137 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e das 133 pacientes com artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014

Variável	LES N(%) (N= 137)	AR N(%) (N= 133)
Cor		
Branca	33(24,1)	36 (27,1)
Não branca	104(75,9)	97(72,9)
Idade (anos)		
<25	9(6,6)	1(0,8)
25-34	41(29,9)	6(4,5)
35-44	27(19)	14(10,5)
45-54	42(30,7)	29(21,8)
55-64	15(10,9)	44(33,1)
≥65	4(2,9)	39(29,3)
Grau de instrução		
<1º grau completo	50(36,5)	85(63,9)
1º grau completo	19(13,9)	19(14,3)
2º grau completo	61(44,5)	27(20,3)
3º grau completo	4(2,9)	1(0,8)
Pós-graduação	3(2,2)	1(0,8)
Classe socioeconômica		
A2	1(0,7)	0(0)
B2	21(15,3)	17(12,8)
C1	48(35)	37(27,8)
C2	43(31,4)	46(34,6)
D	24(17,5)	33(24,8)

AR = Artrite reumatoide; LES = Lúpus eritematoso sistêmico

Tabela 6 – Características clínicas acumuladas e de tratamento atual de 137 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, HC/UFMG 2013-2014

Manifestações clínicas	N (%) (N=137)
LES agudo	98(70,5)
LES subagudo*	20(14,6)
LES crônico	59(43,1)
Úlcera mucosa	55(40,1)
Alopécia não-cicatricial*	56(40,9)
Artrite / artralgia*	99(72,3)
Serosite	31(22,6)
Nefrite	76(55,5)
Neurológicas	17(12,4)
Manifestações laboratoriais	
Anemia hemolítica	44(32,1)
Leucopenia ou linfopenia <1000*	103(75,2)
Linfopenia <1500 em pelo menos 2 ocasiões	113(82,5)
Plaquetopenia	26(19)
FAN	134(97,8)
Anti-DNA	68(49,6)
Anti-Sm	43(31,4)
aPL	35(25,5)
Complemento baixo*	99(72,3)
Coombs direto positivo*#	9(6,6)
Critério SLICC	137(100)
Critério ACR	134(97,8)
Medicamentos	
Uso atual de ISS	93(67,9)
Uso atual de ATM	97(70,8)
Uso atual de PDN	105(76,7)
< 5mg/dia	9(6,6)
5-20 mg/dia	86(62,8)
> 20 mg/dia	10(7,3)

*Critérios usados apenas para classificação SLICC; # sem anemia hemolítica; ACR = American College of Rheumatology; aPL = Anticorpo anti-fosfolípide; ATM=antimalárico; FAN = Fator antinuclear; ISS=imunossupressor; LES = Lúpus eritematoso sistêmico; PDN = prednisona; SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Tabela 7 – Características clínicas acumuladas e de tratamento atual de 133 pacientes com artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014

Acometimento articular	N(%) (N=133)
1 articulação grande	0(0)
2-10 articulações grandes	1(0,8)
1-3 articulações pequenas	6(4,5)
4-10 articulações pequenas	21(15,8)
>10 articulações, pelo menos 1 pequenas	105(78,9)
Sorologia	
FR e anti-CCP negativos	29(21,8)
FR e/ou anti-CCP em títulos baixos ($\leq 3x$ o limite superior da normalidade)	26(19,5)
FR e/ou anti-CCP em títulos altos ($> 3x$ o limite superior da normalidade)	78(58,6)
Duração da sinovite	
< 6 semanas	2(1,5)
≥ 6 semanas	131(98,5)
Provas de atividade inflamatória	
VHS e PCR normais	4(3,0)
VHS e/ou PCR elevados	129(97,0)
Medicamentos	
Uso atual de ISS	112(84,2)
Uso atual de ATM	10(7,5)
Uso atual de PDN	87(65,4)
<5 mg/dia	18(13,5)
5-20 mg/dia	67(50,4)
>20 mg/dia	2(1,5)

Anti-CCP = Anti peptídeo citrulinado cíclico; AR = Artrite reumatoide; ATM = antimalárico; FR = Fator reumatoide; ISS = imunossupressor; PCR = Proteína C reativa; PDN = predinisona; VHS = velocidade de hemossedimentação

4.1 Reconhecimento geral dos fatores de risco para doença arterial coronariana

Os fatores de risco para DAC menos reconhecidos como tal pelos pacientes foram DM, história familiar (HF) para doença cardiovascular e a doença de base (LES ou AR) (Tabela 8).

Tabela 8 – Reconhecimento dos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana pelos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFGM 2013-2014

Fator de risco	Reconhecimento	
	Pacientes com LES N(%) (N=137)	Pacientes com AR N(%) (N=133)
LES ou AR	81(59,1)	74(55,6)
DM	93(67,9)	83(62,4)
História familiar	105(76,6)	106(79,7)
Sedentarismo	125(91,2)	118(88,7)
Dislipidemia	128(93,4)	121(91,0)
Tabagismo	129(94,2)	121(91,0)
HAS	136(99,3)	126(94,7)
Obesidade	134(97,8)	125(94,0)

AR = Artrite reumatoide; DM = Diabetes melito; HAS = hipertensão arterial sistêmica; LES = Lúpus eritematoso sistêmico

4.14.2 Frequência, reconhecimento e controle dos fatores de risco para doença arterial coronariana

A frequência, reconhecimento e controle dos fatores de risco para DAC encontram-se nas tabelas 9, 10 e 11. Para descrição do número (porcentagem) de pacientes com controle dos fatores de risco para DAC considerou-se o número total de pacientes com controle desejável, incluindo neste grupo aquelas com controle ideal. Posteriormente separou-se o número (porcentagem) de pacientes com controle ideal.

Entre as pacientes com LES, HAS foi identificada em 70 (51,1%) pacientes, das quais 60 (85,7%) reconheciam ser hipertensas, 50 (71,4%) apresentavam controle desejável, e 17 (24,3%), controle ideal da PA (Tabela 9). Dislipidemia foi diagnosticada

em 63 (46%) mulheres, das quais 43 (68,3%) reconheciam ser dislipidêmicas, 19 (30,2%) tinham controle do HDL, 35 (55,6%) tinham valores adequados de TG, 44 (69,8%) apresentavam controle desejável do LDL e 11 (17,5%), controle ideal do LDL (Tabela 10). DM foi identificado em 16 (11,7%), das quais 14 (87,5%) reconheciam ser diabéticas, 8 (50%) apresentavam controle desejável e 6 (37,5%) ideal (Tabela 11). Dentre as pacientes diabéticas, 5 (35,7%) eram insulino-requerentes.

Entre as pacientes com AR, HAS foi identificada em 88 (66,2%) pacientes, das quais 79 (89,8%) reconheciam ser hipertensas, 56 (63,3%) apresentavam controle desejável e 15 (17%), controle ideal da PA (Tabela 9). Dislipidemia estava presente em 72 (54,1%) mulheres, das quais 49 (68,1%) reconheciam ser dislipidêmicas, 40 (55,6%) apresentavam controle do HDL, 41 (56,9%) apresentavam controle do TG, 50 (59,4%) apresentavam controle desejável do LDL e 33 (34,7%), controle ideal do LDL (Tabela 10). DM foi diagnosticado em 22 (16,5%) pacientes, 20 (90,9%) reconheciam ser diabéticas, 9 (40,9%) apresentavam controle desejável do DM e 6 (27,3%) ideal (Tabela 11). Dentre as pacientes diabéticas, 7 (36,8%) eram insulino-requerentes.

Dentre as pacientes lúpicas com controle desejável da DM, nenhuma usava insulina enquanto a frequência das que usavam insulina e tinham o DM sem controle foi de 5 (62,5%); $p = 0,021$. Na AR, o número de pacientes que usava insulina no grupo com DM controlado foi de 1 (12,5%), enquanto a frequência de pacientes que usavam insulina e tinham o DM sem controle foi de 6 (60%); $p = 0,057$.

A maioria das pacientes com LES e AR relatou ter recebido orientações higienodietéticas para controle dos fatores de risco estudados (Tabela 12).

Tabela 9 – Frequência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFGM 2013-2014

	LES N(%) (N=137)	AR N(%) (N= 133)
Frequência	70(51,1)	88(66,2)
Prescrição de medicamentos	66(94,3)	85(96,6)
Reconhecimento	60(85,7)	79(89,8)
Controle desejável	50(71,4)	56(63,3)
Controle ideal	17(24,3)	15(17,0)

AR = Artrite reumatoide; LES = Lúpus eritematoso sistêmico

Tabela 10 – Frequência, reconhecimento e controle da dislipidemia nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFGM 2013-2014

	LES N(%) (N= 137)	AR N(%) (N= 133)
Frequência	63(46)	72(54,1)
Prescrição de medicamentos	43(68,3)	56(77,8)
Reconhecimento	43(68,3)	49 (68,1)
LDL:		
Controle desejável	44(69,8)	50(59,4)
Controle ideal	33(52,4)	25(34,7)
LDL <70mg/dL	11(17,5)	5(7,0)
Controle HDL	19(30,2)	40(55,6)
Controle TG	35(55,6)	41(56,9)

AR = Artrite reumatoide; HDL = Lipoproteína de alta densidade; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; LES = Lúpus eritematoso sistêmico; TG = Triglicérides

Tabela 11 – Frequência, reconhecimento e controle do diabetes melito nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatoide, HC/UFMG 2013-2014

	LES N(%) (N=137)	AR N(%) (N=133)
Frequência	16(11,7)	22(16,5)
Prescrição de medicamentos	14(87,5)	22(100)
Reconhecimento	14(87,5)	20(90,9)
Controle desejável	8(50)	9(40,9)*
Controle ideal	6(37,5)	6(27,3)*

*1 paciente não possuía resultado de HbA1c; AR = Artrite reumatoide; LES = Lúpus eritematoso sistêmico

Tabela 12 – Frequência relatada de orientações higienodietéticas para controle dos fatores de risco recebidas pelos pacientes com os fatores de risco para doença arterial coronariana, HC/UFMG 2013-2014

Fator de risco	LES N(%)		AR N(%)	
	N	N(%)	N	N(%)
HAS	60	56(93,3)	80	73(91,3)
Dislipidemia	43	41(95,3)	49	44(89,8)
DM	14	14(100)	20	20(100)

AR = Artrite reumatoide LES = Lúpus eritematoso sistêmico

4.24.3 Adesão às orientações recebidas para tratamento dos fatores de risco

A adesão relatada pelas pacientes às orientações para o controle dos fatores de risco encontra-se na tabela 13. A frequência de adesão às recomendações referentes à adequação da alimentação e uso de medicamentos foi relatada por 90% ou mais das pacientes enquanto a adesão relatada às orientações de atividade física e perda de peso foi menor.

Tabela 13 - Frequência relatada de adesão às orientações recebidas para tratamento dos fatores de risco dentre as pacientes que reconheciam possuir o fator de risco, HC/UFMG 2013-2014

Fator de risco reconhecido	Orientação	Seguiram a orientação	
		LES N(%)	AR N(%)
HAS (LES N=60) (AR N= 80)	Perder peso	24(40)	23(28,8)
	Praticar exercício físico	32(53,3)	29(36,3)
	Reduzir sal da dieta	54(90)	67(83,8)
	Tomar remédio	60(100)	77(96,5)
Dislipidemia (LES N= 43) (AR N=49)	Mudar alimentação	34(79,1)	43(87,8)
	Reduzir colesterol da dieta	41(95,3)	49(100)
	Praticar exercício físico	27(62,8)	20(40,8)
	Tomar remédio	42(97,7)	49(100)
DM (LES N=14) (AR N=20)	Reduzir açúcar ou gordura na alimentação	14(100)	19(95)
	Fazer dieta para emagrecer	8(57,2)	11(55)
	Praticar exercício físico	7(50)	5(25)
	Tomar comprimido	14(100)	20(100)
	Usar insulina	7(50)	9(45)

AR = Artrite reumatoide; LES = Lúpus eritematoso sistêmico

4.34.4 Influência do conhecimento e reconhecimento do estado de portador sobre o controle da HAS, dislipidemia e DM

Foram realizados os testes Qui-quadrado e Fisher para avaliar se o fato de o paciente conhecer que HAS, dislipidemia ou DM eram fatores de risco para DAC influenciava no controle desses fatores. Esses testes também foram realizados para saber se o fato de o paciente saber que possuía HAS, dislipidemia ou DM influenciava no controle desses fatores.

Os resultados mostraram que essas variáveis não exerceram influência sobre o controle dessas comorbidades.

Ponder discriminatório teste

2 variáveis categóricas >> n grande em todo quadrantes

5 DISCUSSÃO

5.1 Análise críticas dos resultados

Dentre as 137 pacientes com LES com média (DP) de idade de 41,5 (11,89) anos, a frequência de HAS foi de 51,1%, valor similar ao encontrado por outros autores em pacientes lúpicos, como Scalzi e colaboradores, que relataram uma frequência de 47% em um grupo de 226 pacientes com média (DP) de idade de 45,2 (13,87) anos, e Doria e colaboradores, que descreveram HAS em 45% em um grupo de 78 pacientes com média de idade de 31 (9) anos (DORIA et al., 2003; SCALZI et al., 2008).

Alguns trabalhos já relataram frequências menores, como 33% em um grupo de 250 pacientes com média (DP) de idade de 44,5 (12) anos (BRUCE et al., 2003). A frequência de HAS relata no presente estudo foi semelhante àquela previamente relata no mesmo ambulatório (TELLES et al., 2008b).

A frequência de dislipidemia entre as pacientes com LES (46%) também foi semelhante àquela encontrada anteriormente no mesmo centro (48,8%) (TELLES et al., 2008b). A comparação com outros trabalhos para esses fatores de risco deve ser mais cuidadosa, uma vez que os autores muitas vezes usam definições diferentes para o termo “dislipidemia”. Um estudo realizado em Toronto identificou que 34% de 250 pacientes com LES apresentavam LDL aumentado ($>130\text{mg/dL}$), 13% apresentavam baixo HDL ($<35\text{mg/dL}$) e outros 5% usavam droga hipolipemiante (BRUCE et al., 2003).

Scalzi e colaboradores relataram uma frequência de 33% de dislipidemia entre 226 pacientes com LES, definida por uso de droga hipolipemiante ou diagnóstico de dislipidemia registrado no prontuário médico (SCALZI et al., 2008). Costenbader e colaboradores encontraram, em um grupo de 110 pacientes lúpicos, 33% de dislipidemia, definida por colesterol total $\geq 200\text{mg/dL}$ ou LDL $\geq 160\text{mg/dL}$ ou HDL $\leq 35\text{mg/dL}$ ou TG $\geq 250\text{mg/dL}$ (COSTENBADER et al., 2004).

A frequência de DM entre as pacientes com LES (11,7%), foi maior do que a anteriormente descrita no mesmo ambulatório (5,8%) (TELLES et al., 2008b). Uma hipótese que explica esse aparente aumento é a de que, no presente trabalho, consideramos o valor de HbA1c para o diagnóstico do DM, o que não foi considerado no trabalho de Telles e colaboradores, uma vez que houve uma mudança recente nos critérios diagnósticos segundo a *American Diabetes Association* (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). A sensibilidade da HbA1c para o diagnóstico da DM é similar a do teste de glicemia pós-dextrosol e, portanto, tem maior que a sensibilidade da glicemia de jejum (HIGGINS, 2012).

Muitos autores também encontraram frequências menores de DM entre os pacientes lúpicos, variando de 1,4 a 5%, porém, esses trabalhos também não consideraram o valor de HbA1c para o diagnóstico, o que pode ter reduzido a sensibilidade das medidas (BRUCE et al., 2003; COSTENBADER et al., 2004; JIMÉNEZ et al., 2005). Por outro lado, Scalzi e colaboradores encontraram DM em 14% de um grupo de 216 pacientes com LES, também não considerando o valor de HbA1c (SCALZI et al., 2008).

Dentre as pacientes com LES, os fatores menos reconhecidos como fatores de risco para DAC foram DM (67,9%) e HF de DCV (76,6%). Fatores que tiveram um maior reconhecimento foram sedentarismo (91,2%;), dislipidemia (93,4%), tabagismo (94,2%), HAS (99,3%) e obesidade (97,8%). Esse padrão de resultado foi semelhante ao encontrado por Costenbader e colaboradores, que demonstraram que, em um grupo de 110 pacientes com LES (média de idade de 43,4 anos), 89% identificou obesidade como fator de risco, 81% identificou tabagismo, 80% identificou hipercolesterolemia, 78% identificou HAS, e somente 51% identificou DM (COSTENBADER et al., 2004). Ainda assim, nota-se que o conhecimento encontrado no nosso estudo foi maior para todos os fatores. Nosso resultado também foi semelhante ao padrão encontrado por Bengtsson e colaboradores, que, ao

estudarem 211 pacientes com LES, apontaram que todos tiveram um bom reconhecimento de HAS, hipercolesterolemia e tabagismo como fatores muito importantes de aumento do risco cardiovascular, mas que apenas metade reconheceu DM e HF de DCV como fatores muito importantes para o aumento do risco (BENGTSSON et al., 2011).

Petri e colaboradores, avaliando 225 pacientes com LES (média de idade de 38,3 anos) encontraram que DM foi pouco reconhecida como fator de risco (27% dos pacientes), frequência de reconhecimento muito menor do que a encontrada por nós (67,9%), ainda que esse tenha sido um dos fatores menos reconhecidos pelas nossas pacientes. Nesse trabalho, a hipercolesterolemia e o tabagismo também foram pouco reconhecidos, ao contrário do que encontramos (PETRI et al., 1992).

Uma hipótese que poderia explicar o menor reconhecimento da DM como fator de risco pode ser a menor prevalência dessa comorbidade na população geral, assim como no ambulatório, quando comparados a outros fatores de risco que foram mais reconhecidos. Em relação à HF, hipótese plausível que explicaria o menor reconhecimento seria o menor empenho dos profissionais de saúde na informação deste fator de risco visto ser ele não modificável. No entanto, para estimativa do risco cardiovascular individual, a HF positiva de evento coronariano precoce é extremamente importante (XAVIER et al., 2013), devendo-se enfatizar a necessidade do conhecimento dos pacientes sobre a história de adoecimento de seus familiares.

Nossos resultados mostram que 59,1% das pacientes com LES reconheceram a sua doença de base como fator de risco para DAC, frequência que, mesmo sendo relativamente baixa, foi maior que aquela encontrada por outros autores. Scalzi e colaboradores relataram que apenas 31%, de 240 pacientes lúpicos reconheceram o LES como um fator de risco para DCV e Petri e colaboradores, avaliando 225 pacientes com LES demonstraram que apenas 16,9% acreditavam ter risco aumentado de desenvolver DAC nos próximos cinco

anos (PETRI et al., 1992; SCALZI et al., 2008). Outro trabalho mostrou que aproximadamente dois terços das pacientes com LES reconhecia que tinha um risco cardiovascular maior que mulheres que não possuíam LES (WEINSTEIN et al., 2014).

O grande reconhecimento da doença de base como fator de risco no nosso ambulatório, assim como o grande conhecimento sobre todos os outros fatores de risco estudados provavelmente é fruto do envolvimento desses pacientes com projetos de pesquisa e extensão dentro da linha de pesquisa da doença cardiovascular, assim como da preocupação dos médicos assistentes em orientar os pacientes sobre seu risco.

No ambulatório de AR, a frequência de HAS foi de 66,2%, semelhante ao encontrado anteriormente nesse mesmo ambulatório (58,8% - dados ainda não publicados) e semelhante também ao encontrado por Chung e colaboradores, que relataram 67,6% de HAS em um grupo de 71 pacientes com mediana (IIq) de 54 (46-64) anos e com tempo de doença maior que 10 anos. Esse mesmo trabalho relatou prevalência de HAS de 38,6% quando o tempo de doença era menor que cinco anos (71 pacientes, média de idade de 51 anos) (CHUNG et al., 2005). No nosso trabalho, a média do tempo de doença foi de 9,5 anos.

A frequência de HAS encontrada neste trabalho, no entanto, foi menor que a encontrada por Maradit e colaboradores, que relataram 89,1% de HAS em um grupo de 603 pacientes, com média (DP) de 58 (15,2) anos de idade e tempo médio de acompanhamento de 15 anos (MARADIT-KREMERS et al., 2005). Porém, foi maior que as prevalências encontradas por outros autores, como Amaya-Amaya e colaboradores, que relataram prevalência de 27,7% em um grupo de 800 pacientes com média (DP) de idade de 51,8 (12,1) anos e em média 12,4 anos de acompanhamento (AMAYA-AMAYA et al., 2013).

Como já discutido para o LES, é preciso ter cuidado ao comparar os resultados de prevalência de dislipidemia encontrados por outros autores em pacientes com AR, uma vez que as definições da dislipidemia variam entre eles.

A frequência de dislipidemia encontrada no nosso estudo foi de 54,1%, um pouco menor do que a encontrada anteriormente nesse mesmo ambulatório (63,7% - dados ainda não publicados). Esta frequência foi semelhante à encontrada por Del Rincón e colaboradores, que relataram prevalência de 50% de hipercolesterolemia em um grupo de 243 pacientes, usando a definição de dislipidemia como sendo colesterol total maior ou 200mg/dL ou uso de drogas para tratamento da dislipidemia (DEL RINCÓN et al., 2005). A frequência, no entanto, foi maior que aquela encontrada por Amaya-Amaya e colaboradores que relataram 24,5% de dislipidemia em um grupo de 800 pacientes com AR, definindo dislipidemia como colesterol total ≥ 200 mg/dL ou HDL ≤ 40 mg/dL ou triglicérides ≥ 150 mg/dL ou LDL ≥ 100 mg/dL (AMAYA-AMAYA et al., 2013).

A frequência de DM entre as pacientes com AR foi 16,5%, semelhante à encontrada previamente nesse mesmo ambulatório (16,7% - dados ainda não publicados) e à relatada por Del Rincón e colaboradores: 17% em um grupo de 234 pacientes, com mediana (IIq) de idade de 59 (40 – 84) anos (DEL RINCÓN et al., 2005). Entretanto, foi maior que a relatada por outros autores que observaram apenas 1% de prevalência de DM entre 76 pacientes com AR e média de idade de 57 anos (MCENTEGART et al., 2001). Foi maior também que aquela encontrada por Giles e colaboradores, que identificaram prevalência de 6% entre 195 pacientes com AR e média (DP) de idade de 59 (9) anos (GILES et al., 2015).

A maior frequência de DM encontrada no nosso trabalho, assim como no caso do LES, poderia ser explicada porque esses estudos que encontraram frequências menores não usaram o critério de HbA1c para o diagnóstico do DM.

Dentre as pacientes com AR, de forma semelhante às pacientes com LES, os fatores de risco menos reconhecidos como tal foram DM (62,4%), HF de DCV (79,7%) e a doença de base (55,6%). Fatores que tiveram um maior reconhecimento foram sedentarismo (88,7%), dislipidemia (91,0%), tabagismo (91,0%), HAS (94,7%) e obesidade (94,0%). Esse é o primeiro trabalho na literatura, do nosso conhecimento, a avaliar o reconhecimento dos pacientes com AR sobre os fatores de risco para DAC.

Os pacientes, tanto do ambulatório de AR quanto do ambulatório de LES, demonstraram um alto reconhecimento do estado de portador de determinado fator de risco, ou seja, a consciência de que possuíam o fator, em relação a HAS (cerca de 85% a 89%) e DM (cerca de 90%), e em menor proporção, em relação à dislipidemia (cerca de 68%). De forma geral, a HAS foi mais reconhecida do que é atualmente relatado na literatura para a população geral, que varia em média de 30% a 70% (DANON-HERSCH et al., 2009; MCDONALD et al., 2009). Um trabalho com a população brasileira encontrou frequência grande de reconhecimento, cerca de 80% (CHOR et al., 2015), ainda assim menor do que a que nós encontramos.

O reconhecimento da dislipidemia na população geral de acordo com a literatura também é mais baixo do que aquele que encontramos, variando em média de 12% a 25% (HE et al., 2014; HUANG et al., 2014). No entanto um grupo encontrou frequência de cerca de 66%, o que é semelhante ao nosso resultado (HUANG et al., 2014).

O reconhecimento da DM tende a ser grande na população geral, com alguns estudos mostrando cerca de 70% a 80% de reconhecimento (ALKERWI et al., 2013; MCDONALD et al., 2009), ainda assim menor que a frequência de reconhecimento encontrada por nós entre as pacientes com LES ou AR.

Uma das hipóteses que poderia explicar as altas taxas de reconhecimento sobre ser portador de um determinado fator de risco pelos pacientes com LES ou AR, seria o fato de

serem pacientes que possuem um acompanhamento clínico rigoroso, com retornos frequentes, são pacientes bem orientadas durante as consultas, e que, além disso, muitas vezes são participantes de pesquisas que abordam aspectos da DCV, por estarem inseridas em um hospital universitário e, mais especificamente, em um Serviço de Reumatologia em que a equipe médica se preocupa com a prevenção da DAC.

Os benefícios da intervenção sobre os fatores de risco tradicionais para DAC visando a prevenção de desfechos cardiovasculares em pacientes com LES ou AR são, em sua maior parte, inferidos a partir de ensaios clínicos feitos em outras populações de alto risco, pela escassez de trabalhos com esse tipo de intervenção nesses pacientes (SKAMRA; RAMSEY-GOLDMAN, 2010).

Costenbader e colaboradores já relataram a grande dificuldade de se realizar um estudo desse tipo em pacientes com LES, devido a fatores como a falta de entendimento dos pacientes sobre a importância desse tipo de estudo, ou porque já faziam uso de drogas da mesma classe daquelas que seriam testadas, como iECA e estatina, ou possuíam contra-indicações ao uso das drogas do estudo devido às múltiplas comorbidades, ou porque os pacientes se sentiam muito doentes ou achavam que já tomavam medicamentos demais para fazer parte do estudo, ou porque os reumatologistas assistentes desses pacientes não acharam adequado que alguns recebessem placebo (COSTENBADER et al., 2005). Em relação à AR, a justificativa sugerida por um autor para a falta de ensaios clínicos para esse tipo de intervenção é a baixa prevalência da doença (HOLLAN et al., 2015)

Devido à falta desse tipo de ensaio clínico em pacientes com LES ou AR, a maioria dos autores tem sugerido obedecer aos valores estabelecidos para pacientes com alto risco cardiovascular, como aqueles diabéticos, uma vez que não seria adequado classificar o risco cardiovascular desses pacientes de acordo com os escores usados atualmente e obedecer às metas específicas de determinada faixa de risco, pois já foi demonstrado que

essa classificação subestima muito o risco do paciente com LES ou AR (MANKAD, 2015). Um trabalho recente propõe a multiplicação do escore de Framingham de pacientes com LES por uma constante de valor igual a dois. Acessando dessa forma o risco cardiovascular, as metas terapêuticas seriam planejadas a partir da categoria de risco do paciente (UROWITZ et al., 2016). Entretanto, essa evidência ainda é recente e necessita de maior investigação. A EULAR recomenda que o risco cardiovascular nos pacientes com AR seja calculado com o escore geralmente usado em determinada localidade e ajustado multiplicando-se o resultado pela constante de 1,5 caso o paciente preencha 2 dos 3 critérios, a seguir: 1) FR e/ou anti-CCP positivo; 2) mais de 10 anos de doença e 3) manifestações extra-articulares (PETERS et al., 2010). No entanto, parece não existir evidências científicas robustas para corroborar essa adaptação e muitos autores já demonstraram que ela continua subestimando o risco em muitos pacientes com AR (MARTÍN-MARTÍNEZ et al., 2014).

A tabela 14 mostra as diferentes sugestões dos autores em relação às metas a serem alcançadas em pacientes com LES e a tabela 15, em pacientes com AR.

Tabela 14 – Sugestões dos autores em relação às metas para tratamento de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana a serem alcançadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

	PAS (mmHg)	PAD(mmHg)	LDL (mg/dL)	HbA1c (%)
SKAMRA; RAMSEY-GOLDMAN, 2010	<130	<80	<70	--
TSELIOS et al., 2014	<130*	<80*	--	--
BICHILE; PETRI, 2014.	<120	--	<100	<7
NIKPOUR; GLADMAN; UROWITZ, 2013	<140	<90	<70	--
WAJED et al., 2004	<130	<80	<100	--
SALMON; ROMAN, 2001	<130	<85	<130	--

* para portadores de DRC ou DM. HbA1c = Hemoglobina glicada; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica.

Tabela 15 – Sugestões dos autores em relação às metas para tratamento de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana a serem alcançadas em pacientes com artrite reumatoide.

	PAS (mmHg)	PAD(mmHg)	LDL (mg/dL)	HbA1c (%)
MARTÍN-MARTÍNEZ et al., 2014	--	--	<70*	--
BARTOLONI et al., 2013	--	--	<100**	--
HOLLAN et al., 2015	--	--	<100	--

*ou <100mg/dL se escore de risco 5-9% ** ou <70mg/dL se doença cardiovascular. HbA1c = Hemoglobina glicada; LDL = Lipoproteína de baixa densidade; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica. estabelecida ou com aterosclerose subclínica ou DM complicado, ou doença renal crônica grave ou SCORE $\geq 10\%$

No presente estudo, tendo como base as sugestões de metas propostas pelos autores (Tabela 14 e 15) e as diretrizes atuais para o tratamento de fatores de risco na população

geral e de alto risco cardiovascular, optamos por considerar, para os pacientes com LES ou AR, meta desejável de LDL <130mg/dL e meta ideal <100mg/dL; meta desejável de PA <140/90mmHg e ideal <130/80mmHg; meta desejável de HbA1c <7% e ideal <6,5%.

Os resultados mostraram controle desejável próximo a 70% para HAS e LDL nas pacientes com LES e controle desejável de 50% para DM. Em relação ao controle ideal, cerca de 25% dos pacientes com HAS atingiram a meta, assim como cerca de 50% dos dislipidêmicos atingiram a meta ideal de LDL e 37,5% a meta ideal do controle da DM.

Não encontramos na literatura trabalhos que mediram metas terapêuticas atingidas no tratamento da HAS, dislipidemia ou DM em pacientes com LES, mas parece que, diferente do que observamos, a dislipidemia tende a ser menos tratada que a HAS: um estudo com 576 pacientes com LES, definiu tratamento como presença de prescrição das drogas usadas para HAS ou hipercolesterolemia, e identificou que 96% dos hipertensos recebiam anti-hipertensivos, mas somente 28% dos pacientes com hipercolesterolemia recebiam hipolipemiantes (UROWITZ et al., 2006). Em relação à HAS, esse resultado é semelhante ao do presente trabalho, que mostrou que 94,3% das pacientes lúpicas hipertensas recebiam tratamento medicamentoso (Tabela 9).

Outro trabalho analisou a orientação higienodietética que os indivíduos com LES tinham recebido de seus médicos para controle dos fatores de risco, e encontrou que aqueles com HAS foram bem orientados em relação ao controle desse fator (72% tinham recebido orientação), enquanto apenas 16% dos que tinham hipercolesterolemia relataram ter recebido orientação (PETRI et al., 1992). No presente estudo, cerca de 90% das pacientes com HAS ou dislipidemia relataram ter recebido orientação para o manejo dos fatores de risco.

Costenbader e colaboradores, estudando um grupo de 143 pacientes com LES, encontraram que 83% e 96% relataram ter recebido orientação para o controle do DM e

HAS, respectivamente, enquanto apenas 66% relataram ter recebido orientação para o controle da dislipidemia (COSTENBADER et al., 2005). Pelo contrário, no presente estudo, a maioria das pacientes com LES com HAS, DM ou dislipidemia relataram já terem sido orientadas pelos médicos sobre medidas para controle desses fatores de risco. É válido ponderar que os estudos citados são mais antigos, época na qual não havia ainda tanta preocupação com a prevenção cardiovascular nesse grupo de pacientes.

Em relação à AR, Chung e colaboradores, estudando um grupo de pacientes com AR, mostraram que apenas 40% dos hipertensos estavam com PA controlada, enquanto 57% tinham seu LDL e DM controlados (CHUNG et al., 2012), enquanto nossos resultados mostraram frequência maior de controle para HAS (cerca de 63%), frequência semelhante de controle para LDL (cerca de 60%) e frequência menor de controle para DM (cerca de 40%). Outro trabalho mostrou que dentre 282 pacientes com AR hipertensos, somente 21,6% tinham sua PA sob controle (PANOULAS et al., 2007).

Um trabalho mostrou que apenas metade dos pacientes com AR que tinham LDL aumentado e indicação de terapia hipolipemiante estava recebendo o tratamento medicamentoso (JAFRI et al., 2015). Veetil e colaboradores encontraram que apenas 27,4% dos pacientes com AR que preencheram critério para iniciar drogas hipolipemiantes de fato tiveram o tratamento prescrito (VEETIL et al., 2013).

Um estudo comparou a abordagem da HAS e dislipidemia pelos reumatologistas e clínicos generalistas em pacientes com AR. Para abordagem da HAS ou dislipidemia foram considerados: anotação do médico a respeito da necessidade de melhor monitoramento da PA ou níveis de colesterol, ou da orientação ao paciente em relação a mudanças nos hábitos de vida, ou prescrição de drogas anti-hipertensivas. Em pacientes com PA sistólica elevada, apenas 9% dos pacientes foram abordados pelos reumatologistas e 33%, pelos clínicos generalistas. Em pacientes com LDL aumentado, apenas 2,6% foram

abordados pelos reumatologistas e 41% pelos médicos generalistas (DESAI; MYLES; KAPLAN, 2012). Nossos resultados, entretanto, mostraram frequências muito maiores de abordagem dessas comorbidades, considerando-se a frequência de prescrição de drogas (cerca de 97% para HAS e de 78% para dislipidemia – Tabelas 9 e 10) e de orientações que os pacientes relataram já terem recebido pelos médicos assistentes (cerca de 90% para HAS e para dislipidemia – Tabelas 9 e 10).

Um trabalho mostrou, estudando um grupo de pacientes com AR, que metade dos pacientes relatou nunca terem sido orientados por seus reumatologistas a respeito de exercício físico, dieta, pressão arterial, colesterol, tabagismo ou controle do peso (BARTELS et al., 2015). Pelo contrário, no presente estudo, quase todas as pacientes com AR portadoras de comorbidade (HAS, DM ou dislipidemia) relataram já terem sido orientadas pelos médicos sobre medidas para controle desses fatores de risco.

De maneira geral o controle desejável dos fatores de risco encontrado nesse trabalho foi bastante satisfatório quando se compara com estudos na população geral, principalmente em relação a HAS e LDL. Encontramos uma grande taxa de controle desejável da HAS (de 71% no LES e 63% na AR). Uma metanálise mostrou controle apenas de 24,1% entre pacientes hipertensos brasileiros (PICON et al., 2012), o que é semelhante em outras populações, como na Austrália e Chile (CARRINGTON; JENNINGS; STEWART, 2013; FASCE et al., 2007). Um estudo realizado em Minas Gerais, Brasil, mostrou proporção maior de controle, sendo este de 50% entre pacientes com HAS (CHOR et al., 2015), ainda assim proporção menor que a encontrada por nós. McALLISTER e colaboradores, encontraram uma taxa de 65% de controle em pacientes canadenses (MCALISTER et al., 2011) e Guo e colaboradores encontraram controle de PA em 46% em uma população americana (GUO et al., 2012)

Alguns trabalhos que estudaram o controle de LDL na população geral encontraram taxas menores do que o presente estudo, que foi cerca de 60% a 70%. Um estudo multicêntrico encontrou controle do LDL em 40,6% dos indivíduos (GOFF et al., 2006). McDonald e colaboradores encontraram uma taxa maior (53%) em uma população americana (MCDONALD et al., 2009).

Em relação ao controle da DM na população geral, existem resultados semelhantes aos encontrados no presente trabalho, que foi cerca de 50% para controle desejável e 27-37% para controle ideal. Alkerwi e colaboradores relataram controle de cerca de 30%, considerando HbA1c <6,5%, portanto, o que foi considerado controle ideal nesse trabalho (ALKERWI et al., 2013). Outro grupo mostrou controle de 50% entre pacientes com DM, considerando HbA1c <7%, resultado compatível com a meta desejável nesse trabalho (MCDONALD et al., 2009). Outros autores mostraram controle do DM em 28% a 52% dos pacientes, dependendo do grupo étnico estudado (HERTZ; UNGER; FERRARIO, 2006).

Levando em consideração que o controle do LDL e da HAS nos nossos ambulatorios foram melhores que o descrito por vários autores que analisaram controle dessas comorbidades na população geral, e que o controle de DM encontrado foi similar ao relatado em alguns estudos da população geral, seria possível ponderar que a equipe médica do Serviço tem potencial para prover também um controle melhor dos pacientes com DM.

Um dado encontrado por nós foi o fato de a frequência de pacientes que usavam insulina era maior no grupo de não controlados (com p significativo no LES e tendência na AR). Uma justificativa seria que pacientes em uso da insulina já têm um DM de mais difícil controle de fato, o que pode ter sido o motivo da necessidade da introdução do medicamento.

Esse grande potencial de controle dos fatores de risco nos ambulatorios é fruto de uma preocupação diária da equipe assistente comprometida técnica e cientificamente com a prevenção de desfechos cardiovasculares desses pacientes. O fato de que a maioria dos pacientes com LES ou AR também afirmarem que receberam orientações específicas para o controle de determinado fator de risco demonstra que esse fluxo de informação ao paciente é algo sistematizado durante as consultas.

A adesão relatada pelos pacientes às orientações recebidas para controle da HAS, dislipidemia e DM foi alta para medidas de adequação da alimentação (cerca de 90% a 97%) e uso de medicamentos (cerca de 96% a 100%), porém mais baixa em relação à atividade física (cerca de 25% a 60%) e perda de peso (cerca de 63% a 68%), talvez por serem objetivos que demandem mais esforço e persistência para serem alcançados. Dois trabalhos na literatura que usaram um questionário semelhante para avaliar adesão às orientações propostas em indivíduos com LES não apresentaram os dados de adesão para cada recomendação, o que inviabiliza a comparação dos resultados (COSTENBADER et al., 2004; PETRI et al., 1992).

A adesão à orientação para atividade física entre os pacientes com AR pode ser dificultada pela própria limitação física que a doença proporciona. Entretanto, é importante que a equipe assistente tente abordar melhor a questão da atividade física com os pacientes de ambos ambulatorios. Da mesma forma, é necessária uma abordagem mais assertiva em relação à orientação da perda de peso. Alguns autores já demonstraram que, de forma geral, é pequena a adesão sustentada dos pacientes a orientações de mudança de estilo de vida que visem a perda de peso, principalmente pela dificuldade de mudança dos hábitos alimentares e da falta de acesso a alimentação adequada, dependendo do estrato socioeconômico do indivíduo (KOEHNLEIN; SALADO; YAMADO., 2008). No entanto, a elaboração de estratégias que envolvam mais diretamente a equipe de nutrição dos

ambulatoriais, talvez apresente como resultado o aumento da aderência a esse tipo de orientação.

Alguns estudos já mostraram que o conhecimento do paciente sobre seus fatores de risco melhora o manejo dos mesmos (DU PASQUIER; ASLANI, 2008; HAIDINGER et al., 2012). Entretanto, ao contrário do que era esperado, nossos resultados mostraram que o conhecimento sobre os fatores de risco para DAC ou o conhecimento sobre possuir determinado fator de risco, não influenciou no controle da HAS, DM ou dislipidemia. Uma hipótese que poderia justificar este achado seria porque encontramos alta frequência de conhecimento, o que reduz a possibilidade de se identificar a influência dessa variável no controle ao se realizar os testes estatísticos.

5.2 Conclusão

A frequência de HAS, DM e dislipidemia nos ambulatoriais de LES e AR do HC/UFGM é alta e a maioria dos pacientes com HAS ou DM sabe que possui essas comorbidades. No entanto, pouco mais da metade dos pacientes com dislipidemia reconhece que é dislipidêmica.

Dentre os pacientes que se reconheciam portadores de HAS, dislipidemia ou DM, quase todos já receberam orientações dos médicos assistentes em relação ao controle dos fatores de risco estudados, e, de maneira geral, o controle desejável dos fatores de risco foi bastante satisfatório. A maioria dos pacientes se mostrou aderente às orientações recebidas relacionadas à mudança dietética e uso de medicamentos, porém quase metade não aderiu às medidas de perda de peso ou atividade física.

O reconhecimento dos fatores como sendo fatores de risco para DAC de forma geral foi grande, mas variou em relação ao fator estudado, sendo os menos reconhecidos: DM,

HF, e a doença de base (LES ou AR). O conhecimento dos pacientes sobre os fatores de risco para DAC e o reconhecimento de quais fatores de risco que possuíam não aumentou o controle dos mesmos.

5.3 Limitações

O estudo é transversal, o que não nos permite analisar o controle dos fatores de risco ao longo do tempo para cada paciente, e muitos dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário, o que pode gerar um viés de perda de informação. Entretanto, cabe ressaltar que os prontuários revisados são estruturados para pesquisa, o que reduz a probabilidade de ocorrência desse viés. Outra limitação é o fato de terem sido incluídas apenas pacientes do sexo feminino.

O fato de existir a tradição de pesquisa em doença cardiovascular nesses ambulatorios, cria um ambiente onde é mais provável a obtenção de resultados positivos, uma vez que existe sempre a preocupação da equipe assistente em controlar os fatores de risco cardiovascular nesses pacientes.

5.4 Perspectivas futuras

Um passo interessante seria coletar mais dados em longo prazo, para acessar o controle dos fatores de risco em um determinado período de tempo, e não apenas pontualmente.

Além disso, seria interessante coletar esses dados em outros ambulatorios da reumatologia, como o de Síndrome de Sjogren primária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALETAHA, D. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 10, p. 1360–1364, out. 2008.
- ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, set. 2010.
- ALKERWI, A. 'A et al. Level of unawareness and management of diabetes, hypertension, and dyslipidemia among adults in Luxembourg: findings from ORISCAV-LUX study. **PloS One**, v. 8, n. 3, p. e57920, 2013.
- AMAYA-AMAYA, J. et al. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. **Immunologic Research**, v. 56, n. 2-3, p. 267–286, jul. 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. Supplement 1, p. S8–S16, 1 jan. 2015.
- ANAYA, J. M. et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 24, n. 4, p. 242–254, fev. 1995.
- ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 31, n. 3, p. 315–324, mar. 1988.
- BARCELLOS, L. F. et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. **PLoS genetics**, v. 5, n. 10, p. e1000696, out. 2009.
- BARTELS, C. M. et al. Rheumatologist and Primary Care Management of Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis: Patient and Provider Perspectives. **Arthritis Care & Research**, 28 ago. 2015.
- BENGTSSON, C. et al. Systemic lupus erythematosus and cardiac risk factors: medical record documentation and patient adherence. **Lupus**, v. 20, n. 10, p. 1057–1062, 1 out. 2011.
- BERNATSKY, S. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2550–2557, ago. 2006.
- BRUCE, I. N. et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n. 11, p. 3159–3167, 1 nov. 2003.

BRUCE, I. N. "Not only...but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 44, n. 12, p. 1492–1502, 1 nov. 2005.

CARRINGTON, M. J.; JENNINGS, G. L.; STEWART, S. Pressure points in primary care: blood pressure and management of hypertension in 532 050 patients from 2005 to 2010. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 6, p. 1265–1271, jun. 2013.

CARVALHO, M. A. P. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. [s.l.: s.n.].

CHARLES-SCHOEMAN, C. Cardiovascular Disease and Rheumatoid Arthritis: An Update. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, n. 5, p. 455–462, out. 2012.

CHOI, H. K.; SEEGER, J. D. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 12, p. 2311–2316, dez. 2005.

CHOR, D. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PloS One**, v. 10, n. 6, p. e0127382, 2015.

CHUNG, C. P. et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 10, p. 3045–3053, out. 2005.

CHUNG, C. P. et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 41, n. 4, p. 535–544, fev. 2012.

COJOCARU, M. et al. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Mædica**, v. 6, n. 4, p. 330–336, out. 2011a.

COJOCARU, M. et al. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Mædica**, v. 6, n. 4, p. 330–336, out. 2011b.

COOPER, G. S. et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 55, n. 10, p. 982–989, out. 2002.

COSTENBADER, K. H. et al. Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care & Research**, v. 51, n. 6, p. 983–988, 15 dez. 2004.

COSTENBADER, K. H. et al. Barriers to a trial of atherosclerosis prevention in systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 53, n. 5, p. 718–723, 15 out. 2005.

DANON-HERSCH, N. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology**, v. 16, n. 1, p. 66–72, fev. 2009.

DAVIES, J. B.; RAO, P. K. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 19, n. 6, p. 512–518, nov. 2008.

DEL RINCÓN, I. et al. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 3, p. 425–432, mar. 2005.

DESAI, S. S.; MYLES, J. D.; KAPLAN, M. J. Suboptimal cardiovascular risk factor identification and management in patients with rheumatoid arthritis: a cohort analysis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 14, n. 6, p. R270, 2012.

DESSEIN, P. H.; JOFFE, B. I.; STANWIX, A. E. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. **Arthritis Research**, v. 4, n. 6, p. R12, 2002.

DORIA, A. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 11, p. 1071–1077, nov. 2003.

DU PASQUIER, S.; ASLANI, P. Concordance-based adherence support service delivery: consumer perspectives. **Pharmacy world & science: PWS**, v. 30, n. 6, p. 846–853, dez. 2008.

FASCE, E. et al. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in urban communities in Chile. **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 9, p. 1807–1811, set. 2007.

FERREIRA, G. A. et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. **Rheumatology**, v. 46, n. 10, p. 1560–1565, 1 out. 2007.

FIRESTEIN, G. S.; KELLEY, W. N. (EDS.). **Kelley's textbook of rheumatology**. 9th ed ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2013.

GABRIEL, S. E. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 10, p. S9–S14, out. 2008.

GAZIANO, T. A. Reducing The Growing Burden Of Cardiovascular Disease In The Developing World. **Health affairs (Project Hope)**, v. 26, n. 1, p. 13–24, 2007.

GERLI, R. et al. CD4+CD28– T Lymphocytes Contribute to Early Atherosclerotic Damage in Rheumatoid Arthritis Patients. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2744–2748, 8 jun. 2004.

GILES, J. T. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)**, v. 67, n. 3, p. 626–636, mar. 2015.

GLADMAN, D. D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **The Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 288–291, fev. 2002.

GOFF, D. C. et al. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. **Circulation**, v. 113, n. 5, p. 647–656, 7 fev. 2006.

GRASSI, W. et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. **European Journal of Radiology**, v. 27 Suppl 1, p. S18–24, maio 1998.

GRISAR, J. et al. Depletion of Endothelial Progenitor Cells in the Peripheral Blood of Patients With Rheumatoid Arthritis. **Circulation**, v. 111, n. 2, p. 204–211, 18 jan. 2005.

GUO, F. et al. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 60, n. 7, p. 599–606, 14 ago. 2012.

HAIDINGER, T. et al. Effect of gender on awareness of cardiovascular risk factors, preventive action taken, and barriers to cardiovascular health in a group of Austrian subjects. **Gender Medicine**, v. 9, n. 2, p. 94–102, abr. 2012.

HASUNUMA, Y. et al. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 107, n. 3, p. 569–573, mar. 1997.

HE, H. et al. Dyslipidemia awareness, treatment, control and influence factors among adults in the Jilin province in China: a cross-sectional study. **Lipids in Health and Disease**, v. 13, p. 122, 3 ago. 2014.

HERTZ, R. P.; UNGER, A. N.; FERRARIO, C. M. Diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Mexican Americans and non-Hispanic whites. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 30, n. 2, p. 103–110, fev. 2006.

HIGGINS, T. HbA(1c)--an analyte of increasing importance. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 13-14, p. 1038–1045, set. 2012.

HJELTNES, G. et al. Anti-CCP and RF IgM: predictors of impaired endothelial function in rheumatoid arthritis patients. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 6, p. 422–427, nov. 2011.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 40, n. 9, p. 1725, set. 1997.

HOCHBERG, M. C. (ED.). **Rheumatology**. 5th ed ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier, 2011.

HOLLAN, I. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 10, p. 952–969, out. 2015.

HUANG, Y. et al. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control. **Population Health Metrics**, v. 12, n. 1, p. 28, 2014.

IPPOLITO, A. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. **Lupus**, v. 20, n. 3, p. 250–255, mar. 2011.

JAFRI, K. et al. Management of hyperlipidemia among patients with rheumatoid arthritis in the primary care setting. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 16, p. 237, 2015.

JIMÉNEZ, S. et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 44, n. 6, p. 756–761, jun. 2005.

KAHLENBERG, J. M.; KAPLAN, M. J. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. **Annual Review of Medicine**, v. 64, n. 1, p. 249–263, 14 jan. 2013.

KAPLAN, M. J. Cardiovascular Complications of Rheumatoid Arthritis: Assessment, Prevention, and Treatment. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 405–426, maio 2010.

KIANI, A. N. et al. Semiquantified noncalcified coronary plaque in systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 12, p. 2286–2293, dez. 2012.

KIANI, A. N.; MAGDER, L. S.; PETRI, M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. **Rheumatology International**, v. 32, n. 9, p. 2701–2705, set. 2012.

KLARENBECK, N. B. et al. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 341, p. c6942, 21 dez. 2010.

KLEIN, K.; OSPELT, C.; GAY, S. Epigenetic contributions in the development of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 14, n. 6, p. 227, 2012.

KNIGHT, J. S.; KAPLAN, M. J. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 25, n. 5, p. 597–605, set. 2013.

KUHN, A. et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 25, p. 423–432, jun. 2015.

LAI-SHAN TAM, B. T. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, v. 26, n. 9, p. 1495–8, 2007.

LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet (London, England)**, v. 358, n. 9285, p. 903–911, 15 set. 2001.

LEE, N. L. et al. Patient awareness of serious consequences of non-adherence to antiplatelet therapy after coronary stenting. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 278–279, 5 jun. 2013.

LIAO, K. P.; SOLOMON, D. H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 52, n. 1, p. 45–52, 1 jan. 2013.

MACHADO, A. P. B. et al. Mucocutaneous involvement in systemic lupus erythematosus and its association with autoantibodies. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 4, p. 323–328, ago. 2008.

MANKAD, R. Atherosclerotic Vascular Disease in the Autoimmune Rheumatologic Patient. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 17, n. 4, abr. 2015.

MARADIT-KREMERS, H. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 2, p. 402–411, 1 fev. 2005.

MARTÍN-MARTÍNEZ, M. A. et al. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 1, p. 1–8, ago. 2014.

MCALISTER, F. A. et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 183, n. 9, p. 1007–1013, 14 jun. 2011.

MCDONALD, M. et al. Prevalence, awareness, and management of hypertension, dyslipidemia, and diabetes among United States adults aged 65 and older. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 64, n. 2, p. 256–263, fev. 2009.

MCENTEGART, A. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 40, n. 6, p. 640–644, jun. 2001.

MCMAHON, M. et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 8, p. 2541–2549, ago. 2006.

MOSCA, L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. **Circulation**, v. 123, n. 11, p. 1243–1262, 22 mar. 2011.

MOSCA, L.; BARRETT-CONNOR, E.; WENGER, N. K. Sex/Gender Differences in Cardiovascular Disease Prevention What a Difference a Decade Makes. **Circulation**, v. 124, n. 19, p. 2145–2154, 8 nov. 2011.

MOTA, L. M. H. DA et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 152–174, abr. 2012.

MUSCAL, E.; BREY, R. L. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. **Neurologic clinics**, v. 28, n. 1, p. 61–73, fev. 2010.

NARANJO, A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 10, n. 2, p. R30, 6 mar. 2008.

ORTEGA, L. M. et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. **Lupus**, v. 19, n. 5, p. 557–574, abr. 2010.

PANOULAS, V. F. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 46, n. 9, p. 1477–1482, 1 set. 2007.

PARKS, C. G. et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 7, p. 1840–1850, jul. 2002.

PETERS, M. J. L. et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. **Arthritis Care & Research**, v. 61, n. 11, p. 1571–1579, 15 nov. 2009.

PETERS, M. J. L. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 2, p. 325–331, 1 fev. 2010.

PETRI, M. et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. **Medicine**, v. 71, n. 5, p. 291–302, set. 1992.

PETRI, M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. **Lupus**, v. 5 Suppl 1, p. S16–22, jun. 1996.

PETRI, M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. **Lupus**, v. 9, n. 3, p. 170–175, 2000.

PICON, R. V. et al. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. **PloS One**, v. 7, n. 10, p. e48255, 2012.

PIERINGER, H.; STUDNICKA-BENKE, A. What is causing my arthritis, doctor? A glimpse beyond the usual suspects in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 106, n. 3, p. 219–228, 1 mar. 2013.

RAHMAN, P. et al. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. **The Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 2, p. 325–330, fev. 1999.

RHO, Y. H. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 61, n. 11, p. 1580–1585, 15 nov. 2009.

ROMAN, M. J. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 25, p. 2399–2406, 18 dez. 2003.

ROTHFIELD, N.; SONTHEIMER, R. D.; BERNSTEIN, M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. **Clinics in Dermatology**, v. 24, n. 5, p. 348–362, out. 2006.

SCALZI, L. V. et al. Cardiovascular disease risk awareness in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 5, p. 1458–1464, 1 maio 2008.

SCHOENBORN, C. A. **Health promotion and disease prevention, United States 1985**. Hyattsville, Md. : Washington, D.C: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics ; For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O, 1988.

SELZER, F. et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 1, p. 151–159, jan. 2004.

SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research**, v. 4 Suppl 3, p. S265–272, 2002.

SIMARD, J. F.; COSTENBADER, K. H. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology: Sixth Edition**, v. 2, p. 1021–1025, 1 jan. 2014.

SKAGGS, B. J.; HAHN, B. H.; MCMAHON, M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 4, p. 214–223, 14 fev. 2012.

SKAMRA, C.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. **International Journal of Clinical Rheumatology**, v. 5, n. 1, p. 75–100, 1 fev. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev bras hipertens**, v. 17, n. 1, p. 1–64, 2010.

SOLOMON, D. H. et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3790–3798, 1 dez. 2006.

SOLOMON, D. H. et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. **JAMA**, v. 305, n. 24, p. 2525–2531, 22 jun. 2011.

SOUBRIER, M. et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 4, p. 298–302, jul. 2014.

SOUZA, D. C. C.; SANTO, A. H.; SATO, E. I. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 3, p. 496–503, mar. 2012.

STOJAN, G.; PETRI, M. Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 62, n. 3, p. 255–262, set. 2013.

SULTAN, S. M.; IOANNOU, Y.; ISENBERG, D. A. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 38, n. 10, p. 917–932, out. 1999.

SUN, S. et al. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders. **Inflammation & Allergy Drug Targets**, v. 6, n. 4, p. 223–235, dez. 2007.

SYMMONS, D. P. M.; GABRIEL, S. E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 7, n. 7, p. 399–408, 31 maio 2011.

TALEB, S. et al. Defective leptin/leptin receptor signaling improves regulatory T cell immune response and protects mice from atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 27, n. 12, p. 2691–2698, dez. 2007.

TAN, E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, nov. 1982.

TELLES, R. W. et al. Frequência de doença cardiovascular aterosclerótica e de seus fatores de risco em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 3, p. 165–173, jun. 2007.

TELLES, R. W. et al. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. **Lupus**, v. 17, n. 2, p. 105–113, fev. 2008a.

TELLES, R. W. et al. Carotid atherosclerotic alterations in systemic lupus erythematosus patients treated at a Brazilian university setting. **Lupus**, v. 17, n. 2, p. 105–113, 1 fev. 2008b.

TELLES, R. W. et al. Progression of carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 9, p. 1293–1300, set. 2013.

URIBE, A. G. et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 10, p. 1934–1940, out. 2004.

UROWITZ, M. B. et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **The American Journal of Medicine**, v. 60, n. 2, p. 221–225, fev. 1976.

UROWITZ, M. B. et al. Modification of hypertension and hypercholesterolaemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, n. 1, p. 115–117, jan. 2006.

UROWITZ, M. B. et al. Modified Framingham Risk Factor Score for Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, 15 fev. 2016.

VAN DER HEIJDE, D. M. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. **Bailliere's Clinical Rheumatology**, v. 10, n. 3, p. 435–453, ago. 1996.

VEETIL, B. M. A. et al. Use of lipid lowering agents in rheumatoid arthritis: a population based cohort study. **The Journal of rheumatology**, v. 40, n. 7, p. 1082–1088, jul. 2013.

VILAR, M. J. P.; RODRIGUES, J. M.; SATO, E. I. Incidence of systemic lupus erythematosus in Natal, RN, Brazil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 6, p. 343–346, dez. 2003.

VON FELDT, J. M. et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 7, p. 2220–2227, jul. 2006.

WEINSTEIN, P. K. et al. Reducing cardiovascular risk in women with lupus: perception of risk and predictors of risk-reducing behaviors. **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 29, n. 2, p. 130–139, abr. 2014.

XAVIER, H. T. et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 101, n. 4 Suppl 1, p. 1–20, out. 2013.

YOUNG, A.; KODURI, G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research. Clinical Rheumatology**, v. 21, n. 5, p. 907–927, out. 2007.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado paciente,

O(a) senhor(a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa: Avaliação do reconhecimento e tratamento de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana em pacientes com doenças reumáticas atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. As informações sobre o projeto estão descritas abaixo e quaisquer outras dúvidas poderão ser esclarecidas diretamente com os pesquisadores responsáveis.

1– PESQUISADOR PRINCIPAL: Dra Rosa Weiss Telles

2 – OBJETIVO:

Esse trabalho tem como objetivo avaliar o conhecimento dos pacientes atendidos no ambulatório de LES e AR do HC/UFMG, em relação ao seu perfil de risco para doença cardiovascular (DCV), assim como em relação às orientações e tratamentos instituídos para prevenção e manejo da DCV.

3 – PROCEDIMENTOS:

A participação do paciente na pesquisa consiste no preenchimento de um questionário com perguntas relacionadas a DCV. As respostas obtidas dos questionários serão comparadas com os dados registrados nos últimos 2 anos nos prontuários desses pacientes.

4 – DIREITOS, BENEFÍCIOS, RISCOS E CONFIDENCIALIDADE:

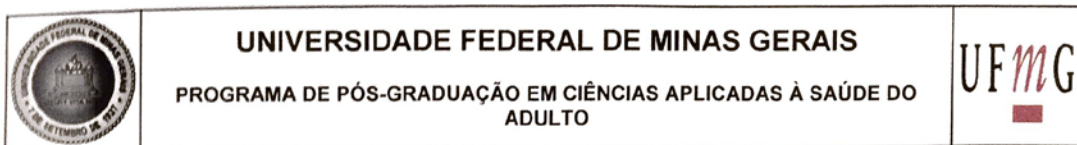
Os pacientes não receberão qualquer ressarcimento financeiro ou indenização pelo acesso aos dados de seus prontuários ou pelo acesso às respostas dos questionários por eles preenchidos. Os resultados e conclusões da pesquisa poderão trazer benefícios na prevenção e tratamento da DCV em pacientes com LES e AR. Os pacientes não serão submetidos a riscos, uma vez que a pesquisa constará no preenchimento de questionário e consulta de prontuários. Os dados fornecidos pela pesquisa serão mantidos confidencialmente em um banco de dados pelos pesquisadores e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Em nenhum momento da pesquisa ou apresentação dos resultados será divulgada a identidade dos participantes.

5 – DIREITO DE RECUSA:

Sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa antes ou durante a pesquisa não acarretará em penalidades ou mudança no tratamento. A qualquer momento você poderá interromper sua participação no estudo sem necessidade de se justificar.

6 – CONTATO COM OS PESQUISADORES:

Caso tenha alguma dúvida quanto à pesquisa ou deseje algum tipo de esclarecimento, você poderá entrar em contato com a Dra Rosa Weiss Telles no Serviço de Reumatologia/Hospital das Clínicas da UFMG - Alameda Álvaro Celso, 175, Santa Efigênia, Belo Horizonte.



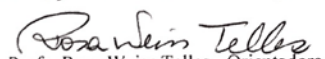
FOLHA DE APROVAÇÃO

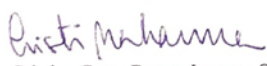
**AValiação DO RECONHECIMENTO E CONTROLE DE FATORES DE RISCO
PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA EM PACIENTES COM LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTRITE REUMATOIDE**

LUÍSA LIMA CASTRO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

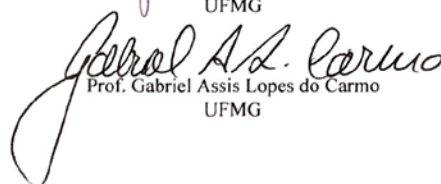
Aprovada em 20 de junho de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Rosa Weiss Telles - Orientadora
UFMG


Prof.ª Cristina Costa Duarte Lanna - Coorientadora
UFMG


Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro - Coorientador
UFMG


Prof.ª Gilda Aparecida Ferreira
UFMG


Prof. Gabriel Assis Lopes do Carmo
UFMG

Belo Horizonte, 20 de junho de 2016.