

Artrite Reumatóide como desencadeadora de Cardiopatias Secundárias

Isabela Eloize Manfron¹, Daniela Florencio Maluf², Elenice Stroparo³, Camila Nunes de Moraes Ribeiro⁴

Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, caracterizada por inflamação crônica, que atinge em sua maioria mulheres na faixa etária dos 40 anos. A inflamação crônica presente nesta doença pode levar ao surgimento de outras patologias, como as cardiopatias, que levam a um aumento de morbimortalidade dos pacientes com AR. Isso ocorre porque a inflamação crônica acelera o processo de aterosclerose, aumentando o risco de comprometimento cardíaco por IAM (infarto agudo do miocárdio) e ICC (insuficiência cardíaca congestiva). A AR diminui a qualidade de vida dos pacientes e afeta a sociedade de maneira social e economicamente expressiva, já que os pacientes são acometidos em idade economicamente ativa. Além do diagnóstico por imagem, que avalia a densidade mineral óssea, são importantes as análises laboratoriais para seu diagnóstico. Este é importante para se estabelecer uma terapia na fase inicial da doença, reduzindo os impactos causados por ela, como o acometimento cardíaco. A combinação mais utilizada para o diagnóstico laboratorial é a da dosagem do fator reumatóide e do anti-CCP, anticorpos mais encontrados na artrite reumatóide. Sabe-se que a utilização apenas da dosagem do fator reumatóide, diminui a eficácia do diagnóstico por esse ser muito sensível e pouco específico, sendo reagente também em outras doenças reumáticas e não-reumáticas, inclusive em infecções e outras patologias autoimunes. Seu desempenho é melhorado com a utilização do anti-CCP, que possui maior especificidade e boa sensibilidade. O objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre a artrite reumatóide como doença primária desencadeadora de cardiopatias, estreitando-se a fisiopatologia dessas doenças para compreender o surgimento de doenças cardíacas que levam a redução da qualidade de vida e ao aumento da morbimortalidade de pacientes com artrite reumatoide. As análises clínicas laboratoriais contribuem para o diagnóstico precoce da AR, sendo importante para diminuir os impactos causados pela doença, aumentando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. É necessário aprofundar o conhecimento sobre as reações cruzadas com outras patologias, para que se tenha um diagnóstico confiável. Isso permitirá iniciar uma terapia adequada e diminuir assim, o risco para patologias secundárias a AR, como as cardiopatias.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Inflamação. Fator reumatoide e anti-CCP.

Abstract

The RA is an autoimmune disease, characterized by chronic inflammation, that affects mostly women aged 40 years. Chronic inflammation present in this disease can lead to the emergence of other diseases, such as heart disease, leading to increased morbidity and mortality of patients with RA. This is because chronic inflammation accelerates the process of atherosclerosis, increasing the risk of cardiac involvement by IAM and ICC. The AR decreases the quality of life of patients and society affects social and economically significant way, since patients are affected in the economically active age. In addition to the diagnostic imaging, assessing bone mineral density, is important laboratory tests for diagnosis. This is important to establish a therapy in early disease, reducing the impacts caused by it, such as cardiac involvement. The combination of the levels of rheumatoid factor and anti-CCP, found more antibodies in rheumatoid arthritis is the most used for the laboratory diagnosis. It is known that the use of only the dosage of rheumatoid factor, decreases the effectiveness of this diagnostic is very sensitive and poorly specific, and reagent also in other rheumatic and non-rheumatic, including infections and autoimmune diseases other. Its performance is improved with the use of anti-CCP, which has greater specificity and good sensitivity. The objective of this study was to

1 Acadêmica do Curso Superior de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

2 Farmacêutica-Bioquímica, Profa. Dra. Adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

3 Farmacêutica-Bioquímica, Profa. Dra. Adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

4 Biomédica, Profa. Dra. Coordenadora do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

investigate the relationship between rheumatoid arthritis as a trigger primary cardiac disease, narrowing the pathophysiology of these diseases to understand the emergence of heart disease that lead to reduced quality of life and increased morbidity and mortality of patients with rheumatoid arthritis. The clinical laboratory findings contribute to the early diagnosis of RA, is important to reduce the impacts caused by the, increasing the quality and life expectancy of patients. It is necessary to deepen the knowledge about the cross-reactivity with other pathologies, in order to have a reliable diagnosis. This will initiate appropriate therapy and decrease thus, the risk for secondary diseases RA, such as heart disease.

Keywords: Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. Inflammation. Rheumatoid factor and anti-CCP.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma enfermidade de etiologia autoimune com característica inflamatória e crônica, que atinge em torno de 1% da população mundial de faixa etária adulta. Esta doença afeta o tecido sinovial das articulações, podendo levar à destruição do tecido, dor, deformação e ainda pode reduzir a qualidade de vida dos pacientes. É observada em todas as etnias, com predomínio no sexo feminino (três vezes mais frequente do que no masculino), principalmente na faixa etária dos 40 aos 60 anos (MOTA, LAURINDO e NETO, 2009, VAN VOLLENHOVEN, 2009).

A artrite reumatóide pode surgir devido a vários fatores, dentre eles predisposição genética, exposição a fatores ambientais e possivelmente infecções, sendo que a causa de maior importância é a tendência genética, pois acredita-se que alguns genes interajam com outros fatores causadores da doença. Entretanto, alguns pacientes não possuem estes genes e nem sempre a presença destes levam à doença (COMISSÃO DE ARTRITE REUMATOIDE, 2011, MOURAD e MONEM, 2013).

Esta patologia provoca um impacto social significativo na vida dos pacientes, devido à elevada morbimortalidade, pois estes podem perder sua independência em graus variáveis, com limitações de atividades de cunho social, de lazer e profissionais. Após 15 anos portando a doença, estima-se que 60% dos pacientes fiquem afastados do trabalho. A mortalidade é aumentada, sendo proporcional à gravidade da doença, e em quadros clínicos em que múltiplas articulações são atingidas, os pacientes podem possuir chance de sobrevivência de somente 40% em 5 anos. Portanto, a AR tem relevância tanto para a pessoa acometida quanto para a sociedade, em nível socioeconômico (EMERY, 1994; SOKKA, 2003).

As doenças cardiovasculares são as grandes responsáveis pelos elevados graus de incapacidade funcional e pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade nos pacientes afetados, comparando-se com a população saudável. A mortalidade nos indivíduos com AR é ocasionada por infarto agudo do miocárdio (IAM) e pela insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A aterosclerose tem uma maior frequência nos pacientes reumatóides, e tal fato foi confirmado por estudos recentes, que mostraram a carótida acometida por placas de ateroma em pacientes, examinados por ultrassonografia. A aterosclerose acelerada coronária e extracoronária é uma das características da AR e sua patogênese não está bem esclarecida (TORIGOE E LAURINDO, 2006, CUNHA, *et. al.*, 2011).

O objetivo deste trabalho é investigar a relação entre a artrite reumatóide como doença primária desencadeadora de cardiopatias, estreitando-se a fisiopatologia dessas doenças para compreender o surgimento de doenças cardíacas que levam a redução da qualidade de vida e ao aumento da morbimortalidade de pacientes com artrite reumatoide.

2 Material e Métodos

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, pesquisada nas bases de dados *Scielo*, *Pubmed*, BIREME, usando-se os seguintes descritores: artrite reumatoide, doenças cardíacas e artrite reumatoide, artrite reumatoide e cardiopatias, artrite reumatoide e aterosclerose, realizada no período de novembro de 2012 a novembro de 2013.

3 Discussão

3.1 Artrite Reumatóide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença de característica inflamatória sistêmica, crônica e evolutiva, que atinge de preferência a membrana sinovial das articulações e pode ocasionar destruição dos ossos e das cartilagens (Figura 1), podendo provocar também comprometimento de outros sistemas (ALARCÓN, 1995, LEE E WEINBLATT, 2001).



Figura 1: Radiografia das mãos de paciente com artrite reumatoide.

Fonte: <http://www.spenzieri.com.br/tag/artrite-reumatoide/>

Esta patologia atinge em torno de 0,5 a 1% da população mundial e tem custo socioeconômico importante para a sociedade, tanto pelo grau de incapacitação para o trabalho, como pelo aumento da mortalidade decorrente (PEREIRA e PEREIRA, 2004, CORBACHO e DAPUETO, 2010).

Segundo Goeldner *et. al.* (2011), a AR foi considerada por anos como uma doença de caráter benigno, porém atualmente sabe-se que devido aos seus efeitos deletérios sobre a mobilidade física e sobre a capacidade funcional, e pela persistência do processo inflamatório provocando a aterosclerose acelerada, os pacientes apresentam menor expectativa de vida.

De acordo com Klareskog, Wedren e Alfredsson (2008) e Balsa *et. al.* (2010) o surgimento de doenças autoimunes são influenciadas por fatores ambientais, hormonais e imunológicos, que agem conjuntamente sobre os indivíduos suscetíveis geneticamente. Vários *loci* já estão sendo relacionados com o desenvolvimento da AR, principalmente os alelos HLA-DRB1, também associados à gravidade da doença.

3.1.1 Diagnóstico Laboratorial da Artrite Reumatóide

Além dos métodos de diagnóstico por imagem, que avaliam a densidade mineral óssea, as análises laboratoriais sorológicas também são utilizadas para diagnóstico, como as dosagens do fator reumatoide (FR) e do anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP).

O diagnóstico sorológico para AR tem sido fundamentado na detecção do fator reumatoide, porém por suas limitações, como pouca especificidade, baixa sensibilidade nos primeiros anos da doença, nas últimas décadas tem-se buscado outros métodos sorológicos para o diagnóstico da doença. O diagnóstico precoce é importante para que seja implementada uma terapia adequada em sua fase inicial, determinando um bom prognóstico (ALESSANDRI *et.al.*, 2004).

De acordo com Xu *et.al.* (2013), o fator reumatoide é um anticorpo contra a porção Fc da Imunoglobulina IgG, e é encontrado em todos os isotipos de imunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Embora muitas vezes esteja com níveis aumentados, em cerca de 2% dos indivíduos saudáveis e em torno de 20% em adultos senis (acima dos 60 anos), o FR é amplamente relacionado ao diagnóstico de artrite reumatoide, pois encontra-se aumentado em 80% dos pacientes. Quando reagente, conseqüentemente é maior a probabilidade de desenvolvimento de doenças articulares destrutivas. É possível que seus níveis séricos estejam aumentados na Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, dermatomiosite, hepatite crônica e na cirrose biliar primária.

Conforme Vittecoq *et. al.* (2004) e Mota *et.al.* (2011), o FR pesquisado pelo método de ELISA (enzima imuno ensaio) tem sido associado ao diagnóstico de AR de forma significativa, utilizando tanto os isotipos IgM, IgA e IgG, mas principalmente o fator reumatoide IgM. Neste estudo, este anticorpo foi achado como reagente em 50% dos pacientes com o diagnóstico sugestivo de AR. Assim, o fator reumatoide IgM é um bom marcador para diferenciar os pacientes que apresentam poliartrite e que possivelmente evoluirão para AR.

O peptídeo citrulinado cíclico (CCP) ou auto-anticorpos se ligam a determinantes antigênicos que possuem o aminoácido citrulina incomum. A citrulina é um aminoácido não padrão, uma vez que não é incorporada em proteínas durante a síntese de proteínas. O processo de citrulinização ou desaminação é catalisado por enzima, em que o NH carregado positivamente é retirado do grupo de aminoácido arginina e é hidrolisado a um grupo oxigênio neutro. E este grupo, o oxigênio peptídeo citrulinado, que é especificamente reconhecido por auto-anticorpos na artrite reumatóide. Os resíduos de citrulina são parte essencial dos determinantes antigênicos reconhecidos pelos anticorpos na AR. Portanto, o teste anti-CCP, em particular, é útil para o diagnóstico da AR, sendo que possui alta especificidade no processo inicial da artrite reumatoide (ONUR *et. al.*, 2013).

Recentemente, tem-se enunciado o valor clínico dos anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (CCP) ou auto-anticorpos contra o sistema filagrina-citrulina no diagnóstico da artrite reumatoide. Os testes imunoenzimáticos para detectá-los são conhecidos há mais de 40 anos, sendo aperfeiçoados continuamente e possuem alta especificidade para esta patologia, importantes em seu diagnóstico e no prognóstico, e o aumento em seus valores tem sido relacionado com a gravidade da doença (SCHELLEKENS *et. al.*, 2001).

O fator reumatoide possui uma sensibilidade semelhante ao anti-CCP, assim, a citrulinização de peptídeos e proteínas ocorre forma natural na inflamação. A reatividade do anti-CCP também está relacionada com fatores genéticos, como o alelo HLA, como também está relacionada a fatores ambientais, como o tabagismo. A presença deste anticorpo também foi descrita em doenças infecciosas, como a tuberculose pulmonar, leishmaniose, hepatite C e hepatite autoimune do tipo I. Desta forma, o FR não é específico para o diagnóstico da AR, pois pode estar presente em indivíduos saudáveis, em especial em idosos, e em pessoas que possuem alguma desordem auto-imune, como nas infecções crônicas e em doenças linfoproliferativas. Quando se utiliza o método de ELISA, se obtém uma maior sensibilidade e especificidade em seu diagnóstico (MOREIRA E COSTA, 2009, AHLIN *et. al.*, 2011).

Um estudo realizado no estado do Amazonas em 2009, detectou o fator reumatoide e anti-CCP em pacientes com hanseníase, patologia que por vezes apresenta comprometimento articular. Entretanto, há poucos estudos que demonstram a relação da presença desses auto-anticorpos com o comprometimento articular na hanseníase. Foi observado que nas infecções por hanseníase e tuberculose, os agentes se localizam no interior de macrófagos tissulares, o que chamou a atenção dos autores para o fato de ser encontrado os auto-anticorpos que diagnosticam AR nestas patologias (RIBEIRO *et.al.*, 2009).

Desta forma, combinado com o teste de fator reumatoide, o anti-CCP apresenta-se muito útil para diferenciar a artrite reumatoide de outras doenças reumáticas e não-reumáticas, incluindo doenças de caráter infeccioso, como a hepatite C e HTLV1. Isso pelo fato de aumentar o desempenho diagnóstico da AR, sendo que sua especificidade chega próximo a 100% e sua sensibilidade a 97%. Quando associado o anti-CCP ao fator reumatoide aumenta-se a chance de um diagnóstico mais confiável de AR, descartando-se deste modo outras patologias de caráter articular e não-articular (SILVA *et. al.*, 2006).

3.2 Fatores de risco para pacientes com Artrite Reumatóide

Além da inflamação crônica que libera grandes quantidades de mediadores inflamatórios, podem estar associados outros fatores para cardiopatias nos pacientes com artrite reumatoide, como hipertensão arterial sistêmica, níveis de colesterol LDL aumentado e de HDL diminuídos, tabagismo, síndrome metabólica, dislipidemia, sedentarismo, obesidade, idade e sexo (ALBANO, SANTANA-SAHAGUN E WEISMAN, 2001, BRENOL *et.al.*, 2007, CUNHA *et.al.*, 2011).

Em 2002, um estudo revelou a relação entre a síndrome metabólica associada à artrite reumatóide e o aumento de risco para patologia cardiovascular. Neste estudo, foi demonstrado que pacientes com artrite reumatoide apresentam em sua maioria resistência à insulina e baixo HDL, comparando-se com outras patologias articulares, e que estas se relacionam proporcionalmente ao nível de proteína C reativa (PCR). Foi observada também a presença de hipertrigliceridemia e hipertensão, parâmetros que se relacionaram entre si e com a artrite reumatoide (DESSEIN, STANWIX E JOFFE, 2002).

A respeito do tabagismo, segundo Gorman, (2006), o risco de comprometimento cardíaco é diretamente proporcional à exposição ao fumo, e assim, quanto mais exposto o organismo ao tabagismo, maior será a imunoestimulação, que leva a alguns mecanismos de imunossupressão. Entretanto, há alguns fatores variáveis como sexo, etnia, concentração de nicotina e outros componentes do fumo. Outra hipótese que relaciona o tabagismo com a artrite reumatoide são os efeitos antiestrogênicos e a estimulação do estresse oxidativo.

O estrogênio é importante para inibir a diferenciação e ativação dos osteoclastos e em melhor escala, diminuir a apoptose dos osteoblastos. Por esse motivo, os efeitos antiestrogênicos se tornam aumentados pelo tabagismo ou mesmo na menopausa, quando os níveis hormonais de estrógeno diminuem, ocasionando um aumento nos danos articulares da artrite reumatoide (AEBERLI e SCHETT, 2013).

De acordo com Filippin *et.al.* (2008), muitos estímulos ambientais e fisiológicos, como infecções, radiações UV e poluentes, denominados oxidantes, podem produzir nas células espécies reativas de oxigênio que desencadeiam o estresse oxidativo. Desta forma, as espécies reativas de oxigênio são consideradas fatores de risco para doenças autoimunes, como a artrite reumatoide.

Conforme Svenson *et. al.* (1987) e Solomon *et. al.* (2003), a hipertensão arterial acontece mais comumente em pacientes com artrite reumatoide, sendo mais elevada nestes pacientes do que nos grupos controles. Devido à inflamação crônica, há a liberação de quantidades exacerbadas de mediadores inflamatórios, que colaboram com a prevalência de hipertensão arterial nos pacientes com artrite reumatóide, conseqüentemente contribuindo para um aumento do risco para as doenças cardiovasculares.

Outro fator de risco presente nos pacientes com artrite reumatoide é a própria terapia antirreumática. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides podem potencializar a hipertensão, e os antagonistas da Cox-2 estão associados ao risco aumentado para cardiopatias. Já os corticoides

podem levar a um aumento do risco de aterosclerose e de alterações cardiovasculares, e ainda, por causarem efeitos nas dosagens de lipídeos, no metabolismo da glicose e na pressão arterial, podem levar à mortalidade. O uso de drogas modificadoras de curso de doenças antirreumáticas (DMARC), como o metotrexato, leflunomida, sulfassalazina podem diminuir o risco para doenças cardiovasculares, mesmo quando há fatores de risco como o tabagismo e a hipertensão (SUISSA, BERNATSKY e HUDSON, 2006, NARANJO *et.al.*, 2008, LIMA E MASSABKI, 2009).

3.3 Artrite Reumatóide relacionada a Aterosclerose e Inflamação

Conforme Araújo *et. al.* (2005), na atualidade, a aterosclerose não decorre apenas do acúmulo de lipídios na parede dos vasos sanguíneos, como também da disfunção endotelial e da ativação do sistema inflamatório. É considerada uma doença inflamatória, progressiva com característica de acumular lipídeos e componente fibroso em artérias de grande calibre, sendo, primariamente, a causa de doença arterial coronariana e acidente cerebral vascular, estatisticamente é responsável por 50% das mortes no ocidente.

No caso dos pacientes com artrite reumatoide, pode haver o desencadeamento de aterosclerose acelerada por consequência do uso de medicamentos antirreumáticos, particularmente os corticóides, que tem atuação na dosagem de lipídeos, no metabolismo da glicose e na pressão arterial, e possivelmente pela inflamação crônica no endotélio dos vasos, predispondo estes pacientes às doenças cardiovasculares. A inflamação endotelial é ocasionada por mudanças funcionais nas células endoteliais vasculares, linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células do músculo liso. A ativação dessas células desencadeia a elaboração e a interação de muitas citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lipídeos e proliferação de células musculares lisas. Além disso a inflamação é induzida pelo estresse oxidativo, principalmente pela oxidação da LDL-colesterol. Supõe-se que a inflamação facilite a interação da interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral- α (TFN- α), sendo este último uma substância importante para o início e progressão da inflamação, sendo que muitos de seus efeitos são mediados pelo estresse oxidativo, sendo esta a primeira manifestação da disfunção endotelial, considerado o primeiro passo para o desenvolvimento da aterosclerose (Figura 2) (GOTTLIEB, BONARDI e MORIGUCHI, 2005, GONZALEZ-GAY *et. al.*, 2006, LIMA E MASSABKI, 2009).

3.4 Artrite Reumatóide relacionada a Cardiopatias

Conforme Manfroi *et. al.* (2002), as cardiopatias isquêmicas são uma das causas mais frequentes de morte nos países industrializados, tendo como causa principal a aterosclerose. Vários fatores relacionados com a gravidade das cardiopatias, são compartilhados com fatores de risco para desenvolvimento de cardiopatias na AR, como o diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica. Em aproximadamente 50 a 70% das cardiopatias isquêmicas, a primeira manifestação é o infarto agudo do miocárdio (IAM).

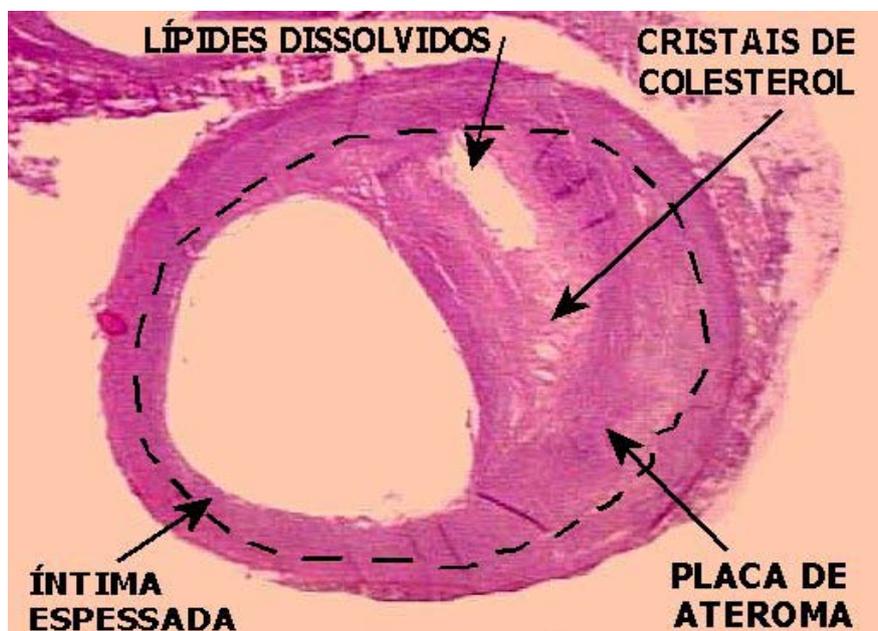


Figura 2: Lâmina demonstrando placa de ateroma em artéria coronária. Coloração hematoxilina-eosina.
Fonte: <http://anatpat.unicamp.br/lamdc7a.html>

A AR é um fator de risco independente para cardiopatia isquêmica prematura, e pacientes com manifestações extra-articulares possuem risco aumentado para morte cardiovascular. Isso ocorre pela característica inflamatória crônica da AR, que acelera o processo de aterosclerose. A desregulação autoimune, a inflamação e os distúrbios metabólicos ocasionados pela artrite reumatoide levam à aterosclerose, considerada, neste contexto, uma manifestação extra-articular (AVELAR, MELO e SOUZA, 2008, MONTENEGRO e ROCHA, 2009).

No infarto agudo do miocárdio, quando ocorre a interrupção ou diminuição do fluxo sanguíneo no coração, levando a uma diminuição da oxigenação do tecido cardíaco, ocorre uma lesão da musculatura cardíaca, e dependendo do tempo de duração da falta de oxigenação, ocorre conseqüentemente isquemia tecidual, e aumenta potencialmente o risco de ocorrência de morte celular (CAVAGNOLI e PERUZZOLO, 2013).

Considerações Finais

As análises laboratoriais podem contribuir para um diagnóstico precoce da artrite reumatoide inicial, diminuindo assim os impactos negativos causados por esta doença na qualidade de vida dos pacientes, e desta forma contribuir para o aumento na expectativa de vida dos mesmos. Com o diagnóstico precoce, pode-se iniciar uma terapia adequada, e assim diminuir o risco de patologias associadas, como as cardiopatias e outras patologias. Isto é importante pelo caráter incapacitante da doença, que tem impacto na vida dos acometidos de várias formas, além de ser responsável por muitas mortes.

Além do diagnóstico laboratorial através dos anticorpos, acompanhados pela dosagem de lipídeos de forma geral e de marcadores inflamatórios, é importante também o papel do analista em imagens, no diagnóstico por imagem das articulações.

Desta forma, chama-se a atenção para que haja mais assistência em relação à patologia, para que tenha a possibilidade de se diminuir tais impactos, com um diagnóstico precoce e com tratamento adequado. Também há necessidade de estabelecer um diagnóstico associado a outros exames importantes, para diferenciar AR de outras doenças, mesmo que por isso tenha que se arcar com custos mais elevados, em exames mais específicos e sensíveis, ainda é importante que sejam realizados, pois o custo social desta patologia e das cardiopatias associadas são mais expressivos.

Ainda são necessários estudos que aprofundem mais o conhecimento sobre as reações cruzadas das doenças autoimunes com outras patologias, tanto de caráter articular, como de não-articular, como as doenças infecciosas por exemplo, elucidando a presença de auto-anticorpos que caracterizam o diagnóstico de artrite reumatoide em doenças infecciosas.

Referências

- AEBERLI, Daniel, SCHETT, Georg, Cortical remodeling during menopause, rheumatoid arthritis, glucocorticoid and bisphosphonate therapy. *Arthritis research and therapy* v.15 n.2, 2013.
- AHLIN, Erick, ELSHAFEI, Amir, NUR, Musa, SAFI, Sayda Hassan El, JOHAN, Ronnelid, ELGHAZALI, Gehad. Anticorpos anti-peptídeos citrulinados e fator reumatoide em pacientes sudaneses com infecção por *Leishmania donovani*. *Revista Brasileira de Reumatologia* v.51 n.6, 2011.
- ALARCÓN, G. S., Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, v.21, p.589-604, 1995.
- ALBANO, Shirley A., SANTANA-SAHAGUN, Ernesto, WEISMAN, Michael H., Cigarrete smoking and rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 31, 2001.
- ALESSANDRI, C., BOMBARDIERI, M., PAPA, N., CINQUINI, M., MAGRINI, L., TINCANI, A., VALECINI, G., Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF-therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* v.63 p.1218-1221, 2004.
- ARAÚJO, Renata Gomes de, FILHO, Antonio Casella, GALVÃO, Tatiana de Fátima Gonçalves, CHAGAS, Antonio Carlos Palandri, Dislipidemia, Inflamação e Aterosclerose. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, v. 15 n.6 São Paulo, 2005.
- AVELAR, Alessandra Barbosa, MELO, Ana Karla Guedes de, SOUZA, Branca Dias Batista de, Avaliação prospectiva do perfil lipídico na artrite reumatoide, v.48 n.4 São Paulo, 2008.
- BALSA, Alejandro, CABEZÓN, Arancha, OROZCO, Gisela, COBO, Tatiana, MIRANDA-CARUS, Eugenia, LÓPEZ-NEVOT, Miguel Ángel, VICARIO, José Luis, MARTÍN-MOLA, Emilio, MARTIN, Javier, PASCUAL-SALCEDO, Dora. Influence of HLA DBR1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Research and Therapy*, v.12, 2010.
- BRENOL, Claiton Viegas, MONTICIELO, Odirlei André, Xavier, Ricardo Machado, BRENOL, João Carlos Tavares, Artrite reumatoide e aterosclerose. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.53 n.5 São Paulo, 2007.

- CAVAGNOLI, Franciele, PERUZZOLO, Kamila Dettoni, Infarto Agudo do Miocárdio, 2013.
- CORBACHO, Maria Inés, DAPUETO, Juan José, Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50 n.1 São Paulo, 2010.
- COMISSÃO DE ARTRITE REUMATOIDE, Artrite reumatoide. *Sociedade Brasileira de Reumatologia*, 2011.
- CUNHA, Viviane Roseli da, BRENOL, Claiton Viegas, BRENOL, João Carlos Tavares, XAVIER, Ricardo Machado, Artrite reumatoide e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51 n.3 São Paulo, 2011.
- DESSEIN, Patrick H., STANWIX, Anne E., JOFFE, Barry I., Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity an high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, v.4 n.5, 2002.
- EMERY, P., The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *British Journal of Rheumatology*, v.33, p. 765-768, 1994.
- FILIPPIN, Lidiane Isabel, VERSELINO, Rafael, MARRONI, Norma Possa, XAVIER, Ricardo Machado. Influência do processo redox na resposta inflamatória da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.41, n.1, p. 17-24, 2008
- GOELDNER, Isabela, SKARE, Thelma L., REASON, Iara T. de Messias, UTIYAMA, Shirley Ramos da Rosa, Artrite Reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47 n.5 Rio de Janeiro, 2011.
- GONZALEZ-GAY, Miguel A., GONZALEZ-JUANATEY, Carlos, MIRANDA- FILLOY, José A., GARCIA-PORRUA, Carlos, LLORCA, Javier, MARTIN, Javier, Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, vol.60, 2006.
- GORMAN, Jennifer D., Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis Rheum* v.54, 2006.
- GOTTLIEB, Maria G. V., BONARDI, Gislaine, MORIGUCHI, Emilio H., Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*, v.15, n.3, 2005.
- KLARESKOG, Lars, WEDREN, Sara, ALFREDSSON, Lars, On the origins of complex immune-mediated disease: the exemple of rheumatoid arthristis, 2008.
- LEE, D. M., WEINBLATT, M. E., Rheumatoid arthritis. *Lancet*, v.358, p. 903-911, 2001.
- LIMA, Mariana Cavazzoni, MASSABKI, Paulo Sérgio, Fatores de risco para doenças cardiovasculares na artrite reumatoide: tabagismo e aterosclerose. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, 2009.
- MANFROI, Waldomiro Carlos, PEUKERT, Carolina, BERTI, Clarissa Bacha, NOER, Clarissa, GUTIERRES, Daniele de Ávila, SILVA, Felipe Theodoro Bezerra Gaspar Carvalho da. Infarto agudo do miocárdio. Primeira manifestação da cardiopatia isquêmica e relação com fatores de risco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* v.78 n.4 p. 388-391, 2002.
- MOREIRA, Ana Marina da Silva e COSTA, Cecília Viola Varella da, Avaliação laboratorial das doenças sistêmicas. Liga acadêmica de Reumatologia UFRG, 2009.
- MONTENEGRO, Renata, ROCHA, Andrea, Manifestações extra-articulares. *Temas de Reumatologia Clínica* v.10 n.3 p. 74-83, 2009.
- MOTA, Licia Maria Henrique da, LAURINDO, Ieda Maria Magalhães, NETO, Leopoldo Luiz dos Santos, Artrite Reumatoide inicial- conceitos. Brasília, 2009.
- MOTA, Lícia Maria Henrique da, NETO, Leopoldo Luiz dos Santos, PEREIRA, Ivânio Alves, BURLINGAME, Rufus, MÉNARD, Henri A., LAURINDO, Ieda Maria Magalhães, Autoanticorpos na artrite reumatoide inicial – coorte Brasília – resultados de uma análise seriada de três anos. *Revista Brasileira de Reumatologia* v.51 n.6 São Paulo, 2011.

MOURAD, Jamil, MONEM, Fawza, HLA-DRB1 Allele association with rheumatoid arthritis susceptibility and severity in Syria. *Revista Brasileira de Reumatologia* v.53 n.1, 2013.

NARANJO, Antonio, SOKKA, Tuulikki, DESCALZO, Miguel A., CALVO-ALÉN, Jaime, HARSLEY-PETERSEN, Kim, LUUKKAINEN, Reijo K., COMBE, Bernard, BURMESTER, Gerd R., DEVLIN, Joe, FERRACCIOLI, Gianfranco, MORELLI, Alessia, HOEKSTRA, Monique, MAJDAN, Maria, SADKIEWICKZ, Stefan, BELMONTE, Miguel, HOLMGVIST, Ann-Carin, CHOY, Ernet, TUNC, Recep, DIMIC, Aleksander, BERGMAN, Martin, TOLOZA, Sergio, PINCUS, Theodore, Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis research and therapy* v.10 n.2, 2008.

ONUR, Hatice, ARAL, Hale, ARICA, Vefik, BERSEM, Gamze, USTA, Murat, KASAPCOPUR, Özgun, Anti-CCP antibodies are not associated with familial Mediterranean fever in Childhood. *International Journal of Rheumatology*, 2013.

PEREIRA, Ivânio Alves, PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues, Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatoide: da patogênese ao tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia* v.44 n.5, 2004.

RIBEIRO, S. L. E., PEREIRA, H. L. A., SILVA, N. P., SATO, E. I.. Autoanticorpos em pacientes com hanseníase, com ou sem comprometimento articular, no Estado do Amazonas. *Revista Brasileira de Reumatologia* v. 49 n.5, 2009.

SHELLENKENS, Gerard A., VISSER, Hendrick, DE JOUNG, Ben A. W., HOOGEN, Frank H. J. Van Den, HAZES, Johanna M. W., BREEDVELD, Ferdinand C., VENROOIJ, Walther J. Van. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheumatoid*. v.43, p. 155-163, 2001.

SILVA, Aldifran Ferreira da, MATOS, Afonso Napoleão, LIMA, Áurea Maria Santana, LIMA, Elízia Fernandes, CORREA, Maria Isabel Campos de Couto, CARVALHO, Edgar M., Associação do anticorpo anticitrulina e gravidade da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.46 n.3 São Paulo, 2006.

SILVA, Aldifran Ferreira da Silva, MATOS, Afonso Napoleão, LIMA, Áurea Maria Santana, LIMA, Elízia Fernandes, GASPARGAR, Antônio Pinheiro, BRAGA, José Antônio Fortes, CARVALHO, Edgar M., Valor diagnóstico do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.46 n.3 São Paulo, 2006.

SOLOMON, Daniel H., KARLSON, Elizabeth W., RIMM, Eric B., CANNUSCIO, Carolyn, MANDL, Lisa A., MANSON, JoAnn E., STAMPFER, Meir J., CURHAN, Gary C. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. v.107, 2003.

SOKKA, P., Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v.21, p.71-74, 2003.

SUISSA, S., BERNATSKY, S., HUDSON, M., Antirheumatic drug and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* v.55, 2006.

SVENSON, Karin L. G., LITHELL, Hans, HALLGREN, Roger, SELINUS, Ingemar, VESSBY, Bengt, Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med*. v.147 n.11, 1987.

TORIGOE, Dawton Yukito, LAURINDO, Iêda Maria Magalhães, Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.46 supl.1 São Paulo, 2006.

VAN VOLLLENHOVEN, Ronald F., Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med*, v.30 n.7, 2009.

VITTECOQ *et al.*, Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, v.131 n.1, p. 173-180, 2004.

XU, Lei, YU, Zhen, FAN, Wen, WANG, Xueping, XIE, Mingshui, XU, Yiting, HU, Lihua, LI, Yirong, Negative interference in serum HBsAg ELISA from rheumatoid factor. *PLoS One*, v.8 n.11, 2013.