



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de artrite reumatóide num hospital distrital: estudo transversal

Daniela Inácio Ribeiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Joana Catarina Fonseca Ferreira
Coorientadora: Dra. Cláudia Cristiana de Carvalho Vaz Pessoa

Covilhã, maio de 2020

Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de artrite reumatóide num hospital distrital: estudo transversal

Dedicatória

À minha avó, minha eterna amiga.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Joana Ferreira, as palavras são escassas para agradecer todo o apoio e ajuda que me deu na elaboração desta dissertação. Agradeço a oportunidade de ter trabalhado ao seu lado. Obrigada pela amizade, simpatia, conselhos, dedicação e pela motivação que sempre transmite nas suas palavras e no seu trabalho. Para mim, será sempre uma inspiração para ser mais e melhor.

À minha coorientadora, Dra. Cláudia Vaz, por todo o apoio e simpatia, e pela possibilidade de trabalhar com uma equipa tão unida. Ao Dr. Filipe Santos, interno de Reumatologia da ULS Guarda, pela ajuda na recolha de dados e em muitas outras etapas da investigação.

Aos meus pais por me acompanharem e apoiarem em todos os momentos, pela educação e pelo amor, por todo o esforço que fizeram para que pudesse chegar até aqui, sem vocês não teria sido possível. À minha mãe, um obrigada especial por ser uma mulher tão forte, lutadora, protetora e carinhosa, por ter sempre uma palavra amiga e por acreditar sempre em mim mesmo quando eu duvidava.

Ao Filipe, por todo o amor. Por me apoiar e encorajar, por me ouvir sempre e por ser o meu porto de abrigo. Por nunca me permitir desistir e por me ajudar a ser melhor. Sem ele não teria conseguido.

Aos meus avós, por todo o apoio e carinho.

Aos meus padrinhos, tios e primos por sempre estarem presentes e sentirem cada vitória minha como sendo deles.

À família destes seis anos e para a vida. Afonso, Catarina, Inês, Luís e Rodrigo - obrigada por cada etapa desta longa caminhada, pelo vosso companheirismo, por tantos momentos bons e por termos construído uma amizade tão bonita. Muito orgulho em cada um de vocês e nos médicos que serão.

Aos meus amigos de sempre - Diogo, Margarida e Tiago - por serem apoio constante, amizade incondicional e exemplo a seguir. Obrigada por tantos anos de incentivo, amor e bons momentos.

Às minhas afilhadas - Beatriz, Filipa e Francisca - obrigada por me escolherem para poder fazer parte do vosso caminho.

A todos quantos fizeram parte do meu percurso e contribuíram para a minha formação pessoal e académica.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à minha cidade da Covilhã, obrigada por seis anos felizes, nem sempre fáceis, de batalhas constantes mas também de muitas realizações e amizades.

Resumo

Introdução: A Artrite Reumatóide é uma doença inflamatória, sistémica e crónica que afeta 0,5 a 1% da população mundial. Os doentes com artrite reumatóide apresentam alto risco cardiovascular - sendo esta a sua principal causa de morte - atribuível a fatores de risco cardiovasculares clássicos e a fatores de risco associados à patologia (inflamação crónica, desregulação do sistema imunitário, atividade e severidade da doença, terapêutica da doença, entre outras). Segundo recomendações da *The European League Against Rheumatism*, todos os doentes devem realizar uma avaliação do seu risco cardiovascular, no entanto não existem escalas de avaliação específicas da artrite reumatóide - uma vez que a patologia é, por si só, um fator de risco independente - dificultando o seu cumprimento na prática clínica e colocando em causa o controlo das manifestações cardíacas.

Objetivos: Calcular e comparar o risco cardiovascular obtido através do modelo *Systematic Coronary Risk Evaluation*, com o que é obtido através de outras calculadoras - *Framingham Risk Score* e o algoritmo desenvolvido pelo *American College of Cardiology* com a *American Heart Association* - em dois grupos de doentes com artrite reumatóide: grupo 1 (sem história de evento cardiovascular) e grupo 2 (com história de evento cardiovascular), concluindo qual o que melhor prediz o risco cardiovascular nos doentes com esta patologia.

Métodos: Estudo observacional transversal decorrido entre Setembro de 2019 e Janeiro de 2020, onde foram incluídos doentes que cumpriam os critérios de classificação de Artrite Reumatóide *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism 2010* seguidos na consulta de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda. Os registos clínicos destes doentes, incluídos na base de dados nacional reuma.pt, foram consultados e foram recolhidas as seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal, hábitos tabágicos, história de hipertensão arterial e de dislipidémia, história de *diabetes mellitus*, duração da doença, fator reumatóide, anticorpos anti péptido citrulinado cíclico, *disease activity score 28 joints* na última consulta, manifestações extra-articulares, história prévia de eventos cardiovasculares, medicação modificadora da doença e a medicação relacionada com fatores clássicos de risco. Foi realizado o cálculo do risco cardiovascular individual, usando as diferentes calculadoras e em ambos os grupos de doentes, e através de testes de capacidade discriminativa (usando a *Receiver Operating Characteristic curve*) e de sensibilidade e especificidade obteve-se uma comparação entre os diferentes modelos estudados.

Resultados: Foram incluídos no estudo 107 doentes. O estudo da capacidade discriminativa revelou resultados razoáveis para todos os cinco modelos avaliados, com áreas sob a curva entre 0,73 e 0,88. Na análise da sensibilidade e especificidade verificou-se que a calculadora *Systematic Coronary Risk Evaluation* não identificou como sendo de alto risco nenhum dos doentes que registou um evento cardiovascular, no entanto apresentou uma especificidade de 94%. Os melhores índices foram obtidos pelo algoritmo aprovado pela *American College of Cardiology* em conjunto com a *American Heart Association*.

Conclusões: Através deste estudo comprovam-se as limitações das calculadoras de risco cardiovascular desenhadas para a população geral quando aplicadas aos doentes com artrite reumatóide, já que não consideram os fatores de risco específicos da doença como fatores de risco cardiovasculares independentes, subestimando o risco nesta população. Em conclusão, a avaliação do risco cardiovascular é de extrema importância e não existe ainda uma calculadora ideal, sensível e específica, e de fácil aplicação na prática clínica.

Palavras-chave

Artrite Reumatóide, risco, doença cardiovascular, calculadoras de risco cardiovascular, avaliação de risco

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disorder that affects 0,5-1% of the world's population. Patients with rheumatoid arthritis have a high cardiovascular risk - this being their main cause of death - due to both classic cardiovascular risk factors and risk factors associated with the pathology (chronic inflammation, immune system deregulation, disease activity and severity, disease therapy, etc.). According to The European League Against Rheumatism's recommendations, all patients should carry out an assessment of their cardiovascular risk, however, there are no specific algorithm's for rheumatoid arthritis - since the pathology is, in itself, an independent risk factor - making it difficult to comply in clinical practice and calling into question the control of cardiac manifestations.

Objectives: To calculate and compare the cardiovascular risk obtained through the Systematic Coronary Risk Evaluation model, with the ones obtained through other calculators - Framingham Risk Score and the algorithm developed by the American College of Cardiology and the American Heart Association - in two groups of patients with rheumatoid arthritis: group 1 (without a history of cardiovascular event) and group 2 (with a history of cardiovascular event), concluding which one best predicts cardiovascular risk in patients with this pathology.

Methods: Cross-sectional observational study with data collection between September 2019 and January 2020, included consecutive patients fulfilling 2010 American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis and followed up in the Rheumatology department at Guarda Local Health Unit. Clinical records of these patients, included in the national database reuma.pt, were consulted and the following variables were collected: age, sex, body mass index, smoking, history of arterial hypertension and dyslipidemia, history of diabetes mellitus, duration of the disease, factor rheumatoid, antibodies against cyclic citrullinated peptide, disease activity score 28 joints at the last visit, extra-articular manifestations, previous history of cardiovascular events, disease-modifying drugs and all drugs related to classic risk factors. Individual cardiovascular risk was calculated, using the aforementioned calculators in both groups of patients, discriminative capacity tests (using the Receiver Operating Characteristic curve) and sensitivity and specificity were asserted and the different models were compared.

Results: A total of 107 patients were included. The study of discriminative capacity revealed reasonable results for all five models evaluated, with areas under the curve between 0,73 and 0,88. In the analysis of sensitivity and specificity, we found that the Systematic Coronary Risk Evaluation calculator did not identify as being at high risk any of the patients who registered a cardiovascular event, however it presented a specificity of 94%. The best indexes were obtained by the calculator approved by the American College of Cardiology and the American Heart Association.

Conclusion: This study proves the limitations of cardiovascular risk calculators designed for the general population when applied to patients with rheumatoid arthritis, since they do not consider the specific risk factors of the disease as independent cardiovascular risk factors, underestimating the risk in this population. In conclusion, cardiovascular risk assessment is extremely important and there is still no ideal calculator, which is both sensitive and specific, and easily applicable in a clinical context.

Keywords

Rheumatoid arthritis, risk, cardiovascular disease, cardiovascular risk calculators, risk assessment

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	ix
Keywords.....	x
Índice	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução.....	1
1.1 Hipóteses e objetivos	3
2. Materiais e métodos	5
2.1 Tipo de estudo	5
2.2 Amostra.....	5
2.3 Variáveis em estudo	6
2.4 Procedimento.....	8
2.5 Análise estatística	8
3. Resultados	9
3.1 Caracterização da amostra.....	9
3.2 Escalas de avaliação do risco cardiovascular	20
3.3 Capacidade discriminativa	20
3.4 Sensibilidade e especificidade.....	24
4. Discussão.....	27
4.1 Perspetivas futuras	35

5.	Conclusão.....	37
6.	Referências.....	39
7.	Anexos	43
7.1	Anexo 1 - Requerimento Comissão de ética	43
7.2	Anexo 2 - Consentimento Informado	44
7.3	Anexo 3 - Consentimento informado da plataforma reuma.pt	46
7.4	Anexo 4 - Certificado de Participação e Prémio das XXVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia.....	48
7.5	Anexo 5 - Publicação na revista das XXVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia.....	49
7.6	Anexo 6 - Aceitação de poster no EULAR congress 2020 com publicação no suplemento do “ <i>Annals Rheumatic Diseases ARD</i> ”	50

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição dos doentes por sexo	9
Figura 2 - Distribuição dos doentes por idade ao diagnóstico (em anos).....	10
Figura 3 - Distribuição de frequências da duração da artrite reumatóide, desde o diagnóstico até ao momento da recolha de dados, em anos	11
Figura 4 - Hábitos tabágicos dos doentes	12
Figura 5 - Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC), em kg/m ²	12
Figura 6 - Percentagem de doentes com <i>Diabetes Mellitus</i>	13
Figura 7 - Percentagem de doentes com artrite erosiva.....	15
Figura 8 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica anti-hipertensora no momento da colheita de dados	17
Figura 9 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica anti-hipertensora, por classes farmacológicas	17
Figura 10 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica farmacológica com biológicos, LFN, SLZ, HQC, MTX, AINEs e corticóides.	18
Figura 11 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular SCORE.....	21
Figura 12 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular mSCORE e que resulta da aplicação de um fator de multiplicação de 1,5 ao modelo SCORE (adaptação à AR recomendada pela EULAR)	21
Figura 13 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular Framingham (FRS) ...	22
Figura 14 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular mFRS e que resulta da aplicação de um fator de multiplicação de 1,5 ao modelo Framingham (adaptação à AR recomendada pela EULAR)	22
Figura 15 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular desenvolvido pelo <i>American College of Cardiology</i> e pela <i>American Heart Association</i> (ACC/AHA).....	23
Figura 16 - Mecanismos patogénicos da aterosclerose na AR.	28
Figura 17 - Interrelação entre fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose precoce na AR	30

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Parâmetros das escalas de avaliação de risco CV.....	2
Tabela 2 - Análise descritiva da PAS, PAD, CT, HDL, LDL e TG.	14
Tabela 3 - Prevalências da seropositividade do Fator reumatóide e Anti-CCP.	15
Tabela 4 - Análise descritiva de marcadores de atividade da doença (DAS28, VS, PCR, AT e AD)	16
Tabela 5 - Características dos doentes com AR.....	19
Tabela 6 - Análise descritiva dos modelos de avaliação de risco cardiovascular (SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA).....	20
Tabela 7 - Sensibilidade e especificidade dos modelos de avaliação do risco cardiovascular.	25
Tabela 8 - Recomendações da EULAR para a avaliação e gestão do risco cardiovascular	31

Lista de Acrónimos

ACC	<i>American college of cardiology</i>
ACR	<i>American college of rheumatology</i>
AD	Articulações dolorosas
ADO	Anti-diabéticos orais
AHA	<i>American heart association</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
AIT	Acidente isquémico transitório
Anti-CCP	Anticorpos antipeptídeo citrulinado cítrico
APs	Artrite psoriática
AR	Artrite reumatóide
ARA	Antagonistas dos recetores da angiotensina II
AT	Articulações tumefactas
AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DAS28	<i>Disease activity score 28-joints</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMARDs	Fármacos antirreumáticos modificadores da doença
DP	Desvio padrão
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ERS-RA	<i>Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis</i>
EULAR	<i>The European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator reumatóide
FRS	<i>Framingham Risk Score</i>
HDL	<i>High-density-lipoprotein cholesterol ratio</i>
HQC	Hidroxicloroquina
HTA	Hipertensão arterial
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LFN	Leflunomida
mFRS	<i>Modified FRS</i>
M-HAQ-DI	<i>Health assessment questionnaire disability index</i>

mSCORE	<i>Modified SCORE</i>
MTX	Metotrexato
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SLZ	Sulfassalazina
SpA	Espondilite anquilosante
TG	Triglicerídeos
TVP	Trombose venosa profunda
UBI	Universidade da Beira Interior
ULS	Unidade Local de Saúde
VS	Velocidade de sedimentação

1. Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença reumática, inflamatória, sistémica e crónica de origem desconhecida e caracterizada por inflamação sinovial, lesão da cartilagem articular e destruição e deformação articulares. A sintomatologia típica da AR inclui dor, edema e rigidez articular (predominantemente matinal, de longa duração e que melhora com a atividade física) com grave impacto na funcionalidade e qualidade de vida dos doentes. (1,2)

É a artrite mais comum afetando 0,5-1% da população mundial, sendo três a quatro vezes mais comum no sexo feminino. A AR apresenta um aumento de prevalência com a idade, tendo o seu pico máximo em adultos jovens e mulheres pós-menopáusicas. (3,4) Segundo o EpiReumaPt, em Portugal, a AR afeta 0,7% da população e é, de entre as patologias reumáticas, a que apresenta pior qualidade de vida dos doentes. (5)

De acordo com vários estudos, a taxa de mortalidade nos doentes com AR é mais elevada em comparação com a da generalidade da população e a esperança média de vida é cerca de 3 a 10 anos mais baixa. (6) Tal se deve, em grande parte, ao maior risco de morbilidade (aterosclerose, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), angina instável) e mortalidade cardiovasculares, comparáveis ao de um doente diabético. (7,8) Assim, cerca de metade das mortes prematuras na AR devem-se ao maior risco de doença cardiovascular (CV) presente nestes doentes que, comprovadamente, se desenvolve de forma precoce na história natural desta patologia. (6-11) Este aumento no risco CV pode ser explicado por dois grupos de fatores de risco: 1) fatores de risco CV “clássicos” que, por si só, não são suficientes para justificar o grande aumento no risco CV nos doentes com AR - idade, sexo, hipertensão arterial (HTA), tabagismo, dislipidémia, *diabetes mellitus* (DM), obesidade, sedentarismo, antecedentes pessoais e familiares de doença cardiovascular, fatores psicossociais; 2) fatores de risco associados à doença AR - estado de inflamação crónica, desregulação do sistema imunitário, atividade e severidade da patologia, manifestações extra articulares, efeitos adversos de tratamento antirreumático. (7,12,13) Através destes dados, e tendo em conta o peso das doenças reumáticas e da AR em Portugal e no mundo, e o seu impacto na qualidade de vida, facilmente se conclui que é emergente avaliar o risco cardiovascular e modificar os fatores de risco destes doentes, de forma a atuar, específica e precocemente, e a prevenir o desenvolvimento de doenças cardíacas que originam a maior parte das mortes nesta patologia.

De acordo com a *The European League Against Rheumatism* (EULAR) e as suas recomendações para a gestão do risco CV em doentes com AR, todos os doentes com esta patologia reumática devem realizar uma avaliação do risco CV a cada 5 anos e a cada alteração da sua terapêutica antirreumática. Segundo a mesma instituição, esta avaliação deve ser executada de acordo com as *guidelines* nacionais ou, na sua ausência, através do

modelo de predição de risco CV *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). (8) Na verdade, esta vigilância constitui um desafio na prática clínica atual por vários motivos: apresentação atípica de síndromes coronárias na AR, ausência de consenso/*guidelines* ou escalas de avaliação de risco CV específicas/adaptadas para estes doentes (uma vez que a inflamação é, por si só, um fator de risco independente e não é considerada nas fórmulas de risco CV usadas na população em geral que, por esse motivo, subestimam o risco CV na AR) e escassez de estratégias de prevenção de eventos cardiovasculares. (7)

Entre calculadoras de risco CV usadas para a população geral e novas fórmulas mais adaptadas à AR, são muitas as possibilidades para avaliar cada doente. Em seguida, resumem-se as mais estudadas: (7,11,13-19)

Tabela 1 - Parâmetros das escalas de avaliação de risco CV

Escola de avaliação de risco CV	Parâmetros
SCORE	Género, idade, tabagismo, PAS, CT e IMC
mSCORE	SCORE x 1,5 (adaptação à AR recomendada pela EULAR)
Framingham (FRS)	Género, idade, tabagismo, PAS, CT, tratamento antihipertensivo, DM, HDL
mFRS	FRS x 1,5 (adaptação à AR recomendada pela EULAR)
ACC/AHA	Género, idade, tabagismo, PAS, CT, raça, DM, tratamento antihipertensivo e HDL

Nos últimos anos, muitos têm sido os estudos desenvolvidos com o objetivo de comparar os scores entre si e perceber qual o que melhor prediz o risco de doença CV nos doentes com AR. Têm-se obtido resultados contraditórios nesta matéria pelo que, nos dias de hoje, se mantém a necessidade de investigar melhor a aplicabilidade de cada um dos instrumentos de avaliação CV nos doentes com AR procurando, num futuro próximo, alcançar uma estratégia ideal que permita o controlo das comorbilidades cardíacas nestes doentes.

1.1 Hipóteses e objetivos

A pergunta central deste estudo é: Já temos um instrumento sensível e específico para avaliar o risco cardiovascular na artrite reumatóide?

O objetivo principal da investigação é comparar o risco CV calculado através do SCORE e mSCORE com o que é obtido a partir de outras calculadoras disponíveis e validadas na literatura científica - Framingham (e Framingham com fator de multiplicação) e ACC/AHA - em doentes com AR seguidos na consulta de Reumatologia do Hospital Sousa Martins da ULS da Guarda. Os objetivos secundários são: avaliar as características dos doentes com AR e registo de evento cardiovascular, analisar a população de doentes com artrite reumatóide, identificar doentes em alto risco para a ocorrência de evento cardiovascular para posterior investigação e prevenção.

As hipóteses deste estudo são:

- I. As calculadoras de risco cardiovascular usadas na população geral são sensíveis e específicas e podem ser usadas nos doentes com AR.

2. Materiais e métodos

2.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal e retrospectivo realizado na ULS Guarda num período de cinco meses, entre Setembro de 2019 e Janeiro de 2020. A investigação foi submetida ao Conselho de Administração e à Comissão de Ética da ULS da Guarda (anexo 1).

2.1.1 Pesquisa bibliográfica

Para a elaboração deste estudo foi previamente realizada uma revisão bibliográfica para melhor compreensão do tema a abordar. Decorreu entre julho de 2019 e janeiro de 2020 e foram selecionados artigos em língua inglesa e portuguesa.

A pesquisa foi efetuada com recurso a artigos e documentos presentes na base de dados *PubMed*, usando palavras-chave relacionadas com a temática. Foram elas: “*rheumatoid arthritis*”, “*risk*”; “*cardiovascular disease*”. Foi também efetuada pesquisa da literatura cinzenta através do motor de pesquisa *Google*.

2.2 Amostra

Num primeiro momento, foi realizada uma recolha da população alvo do estudo: 258 doentes com diagnóstico de AR e seguidos na consulta de Reumatologia da ULS da Guarda.

Seguidamente foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão para proceder à seleção da amostra:

- Critérios de inclusão:
 - (1) pacientes com critérios de classificação da ACR/EULAR 2010 para AR;
 - (2) pacientes em seguimento na consulta de Reumatologia da ULS da Guarda e com última consulta há menos de 6 meses;
 - (3) pacientes com idades entre os 40 e os 65 anos, faixa etária para aplicação dos scores;
 - (4) pacientes que aceitaram participar no estudo e assinaram o consentimento informado (Anexo 2) ou o consentimento da plataforma reuma.pt (Anexo 3).

- Critérios de exclusão:

(1) história de eventos cardiovasculares prévios ao diagnóstico de AR;

De acordo com estes critérios, dos 258 doentes, 111 estão dentro dos limites etários definidos. Destes, 4 doentes foram excluídos por registo de um evento cardiovascular prévio ao diagnóstico de AR, tendo-se obtido uma amostra final de 107 doentes cujos processos clínicos foram analisados, procedendo-se à recolha de dados.

A amostra de 107 doentes foi dividida em dois grupos: um grupo de 10 doentes com história de eventos cardiovasculares e um segundo grupo sem registo de eventos cardiovasculares, constituído por 97 doentes. Dos 10 doentes com registo de evento cardiovascular, 7 sofreram um enfarte agudo do miocárdio (EAM), 2 sofreram um acidente vascular cerebral (AVC) e 1 sofreu uma trombose venosa profunda (TVP).

2.3 Variáveis em estudo

Os dados de cada paciente foram obtidos com recurso ao reuma.pt, uma base de dados nacional de todos os doentes reumáticos que permite o acesso à informação de cada centro. Quando necessário foram também recolhidos dados do processo clínico de cada paciente e, no caso de dados em falta, os doentes foram contactados telefonicamente.

A amostra foi estudada de acordo com as seguintes variáveis:

- I. Idade;
- II. Sexo;
- III. Índice de massa corporal (IMC);
- IV. Hábitos tabágicos;
- V. História de hipertensão arterial;
- VI. História de dislipidemia;
- VII. História de *diabetes mellitus*;
- VIII. Duração da doença;
- IX. Fator Reumatóide (FR);
- X. Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (Ac anti-CCP);
- XI. Marcadores de inflamação - velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reativa (PCR);

- XII. Índices de atividade da doença - articulações tumefactas (AT), articulações dolorosas (AD), *disease activity score* para artrite reumatóide de 3 variáveis (DAS28 3V VS e DAS28 3V PCR);
- XIII. História de eventos cardiovasculares;
- XIV. Terapêutica de fatores risco cardiovasculares “clássicos”;
- XV. Terapêutica da AR.

A variável categórica dependente deste estudo é a história de eventos cardiovasculares, tendo sido classificada em presença/ausência de evento cardiovascular posterior ao diagnóstico de AR. Os eventos cardiovasculares incluem história de síndrome coronária aguda (enfarte agudo do miocárdio ou angina instável), angina estável, acidente isquémico transitório (AIT), AVC e doença arterial periférica.

O índice de massa corporal (IMC) é uma variável quantitativa, cujo cálculo utiliza a altura de cada doente e o registo de peso obtido na última consulta.

A variável hábitos tabágicos é uma variável categórica, pelo que os doentes foram classificados em não fumadores (nunca fumaram), ex-fumadores ou fumadores atuais (fumadores).

A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) são variáveis quantitativas e resultam da medição efetuada na última consulta de cada doente.

Os marcadores lipídicos (LDL, HDL, TG e CT) são variáveis quantitativas e correspondem aos valores obtidos no último controlo analítico de cada doente.

A variável *diabetes mellitus* é uma variável categórica, pelo que os doentes foram classificados em diabéticos ou não diabéticos.

A variável duração da doença é uma variável quantitativa, calculada desde a data do diagnóstico de AR até ao momento de recolha dos dados.

As variáveis fator reumatóide (FR) e anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) foram classificadas em presente ou ausente, de acordo com os valores serológicos registados na altura do diagnóstico de AR.

Os marcadores de inflamação (VS e PCR) e os índices de atividade da doença (AT, AD, DAS28 3V VS e DAS28 3V PCR) são variáveis quantitativas e correspondem ao valor obtido nos controlos clínicos e analíticos da última consulta de cada doente.

A terapêutica realizada por cada paciente foi analisada através da divisão em grupos terapêuticos.

2.4 Procedimento

Após recolha de todas as variáveis de cada doente com recurso ao Reuma.pt e ao processo clínico, foi calculado o risco cardiovascular individual usando os cinco modelos em estudo - SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA - com recurso a calculadoras online.

Todos os algoritmos de risco incluem as seguintes variáveis: sexo, hábitos tabágicos, colesterol total (CT) e pressão arterial sistólica (PAS).

2.5 Análise estatística

Os dados foram analisados com recurso ao programa estatístico IBM SPSS®, versão 25.

As variáveis sexo, hábitos tabágicos, história de hipertensão arterial, dislipidemia e *diabetes mellitus*, presença de fator reumatóide e anticorpos anti-CCP, história de eventos cardiovasculares e terapêutica de cada doente foram descritas através de frequências absolutas e frequências relativas (percentagens). A descrição de variáveis como a idade, IMC, DAS28, VS, PCR, AT, AD e duração da doença foi realizada através de média, moda, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo.

A comparação de médias entre os dois grupos de doentes - com e sem evento cardiovascular - foi realizada usando o teste *t de student* ou o Teste de Mann-Whitney (quando o primeiro não se mostrou adequado), após verificação da normalidade dos dados através do Teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A associação entre variáveis foi testada através do teste *Chi square* (Chi quadrado).

A capacidade discriminativa dos cinco modelos de predição de risco estudados foi estimada usando a área sob a curva *receiver operating characteristic* (ROC), que se assemelha à estatística de concordância (*c-statistic*). Uma área sob a curva de 0,5 significa que o modelo em estudo não tem um comportamento superior em relação a um sistema aleatório, e uma área sob a curva de 1 significa uma capacidade discriminativa perfeita.

A sensibilidade e especificidade de cada modelo foram calculadas tendo como valor de *cut-off* o valor que distingue doentes de baixo risco e de alto risco cardiovascular, isto é, para o SCORE 1% e 5%, para o FRS 10% e 20% e para o ACC/AHA 5% e 7,5%, respetivamente.

Os testes usados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de prova (*p-value*) foi inferior a 0,05.

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra

Foram identificados 258 doentes com artrite reumatóide seguidos na consulta de reumatologia da ULS da Guarda. Destes, 111 estão dentro da faixa etária de aplicação dos instrumentos de avaliação do risco cardiovascular (entre os 40 e os 65 anos). 4 doentes foram excluídos por registo de evento cardiovascular prévio ao diagnóstico de artrite reumatóide.

Relativamente às características sociodemográficas da amostra de 107 doentes deste estudo, a maioria é do sexo feminino (77,6%), tal como se verifica na prevalência da AR na população portuguesa (Figura 1).

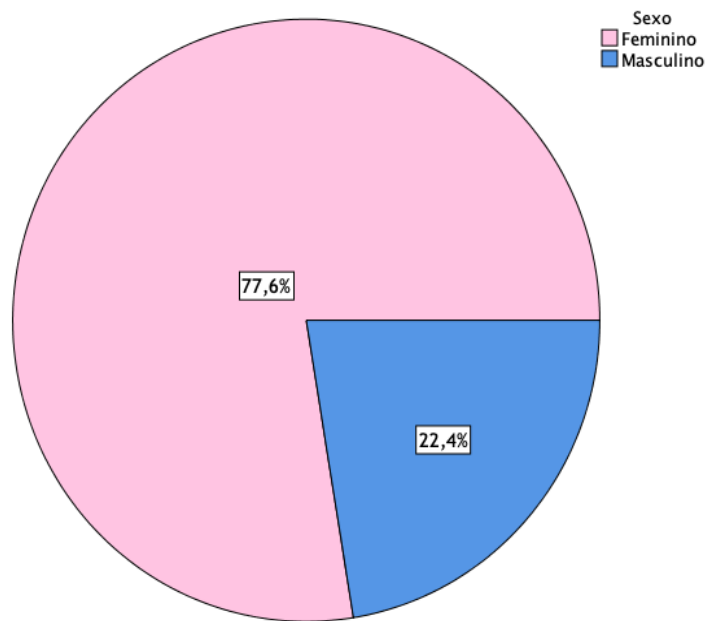


Figura 1 - Distribuição dos doentes por sexo

A idade na altura do diagnóstico tem média de 47,2 anos, com desvio padrão de 8,4 anos (Figura 2). O doente mais novo tinha 24 anos e o doente mais velho tinha 61 anos. Estes dados vão de encontro à idade mais comum de diagnóstico na população geral que se verifica nos 50 anos.

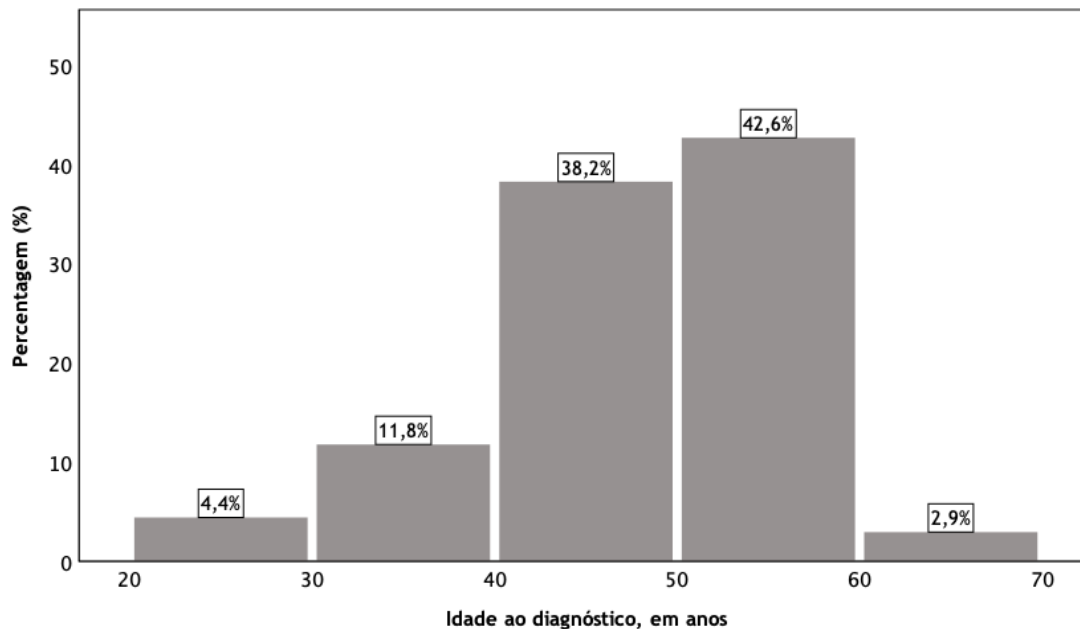


Figura 2 - Distribuição dos doentes por idade ao diagnóstico (em anos)

Em relação à duração da doença, desde o diagnóstico de AR até ao momento de recolha dos dados, verifica-se que cerca de 53% dos doentes têm entre dois a sete anos de evolução da patologia. A média é de $8,5 \pm 5,6$ anos, com um mínimo de dois anos e um máximo de trinta e quatro anos (Figura 3).

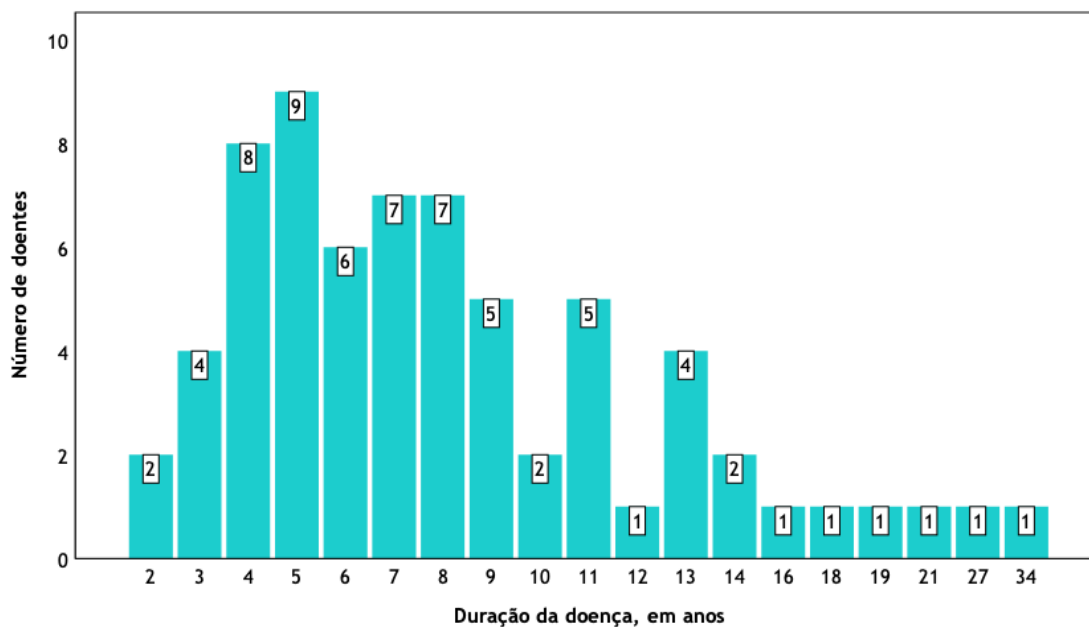


Figura 3 - Distribuição de frequências da duração da artrite reumatóide, desde o diagnóstico até ao momento da recolha de dados, em anos

De forma a analisar as características do estilo de vida dos doentes com AR, foram também estudados os seus hábitos tabágicos dividindo a amostra em: não fumadores (caso nunca tenham fumado), fumadores (se fumam atualmente) ou ex-fumadores, uma vez que o risco de AR se mantém mesmo após 15 anos de abstinência. Verificou-se que a grande maioria dos doentes afirmou não fumar (69,9%) e que apenas 4,8% fuma atualmente. Os ex-fumadores representam 25,3% da população estudada (Figura 4). Em relação à distribuição de hábitos tabágicos por sexo, o sexo masculino apresentou maior número de fumadores e ex-fumadores em comparação com o sexo feminino, onde predominam doentes que afirmam não ter hábitos tabágicos anteriores nem atuais.

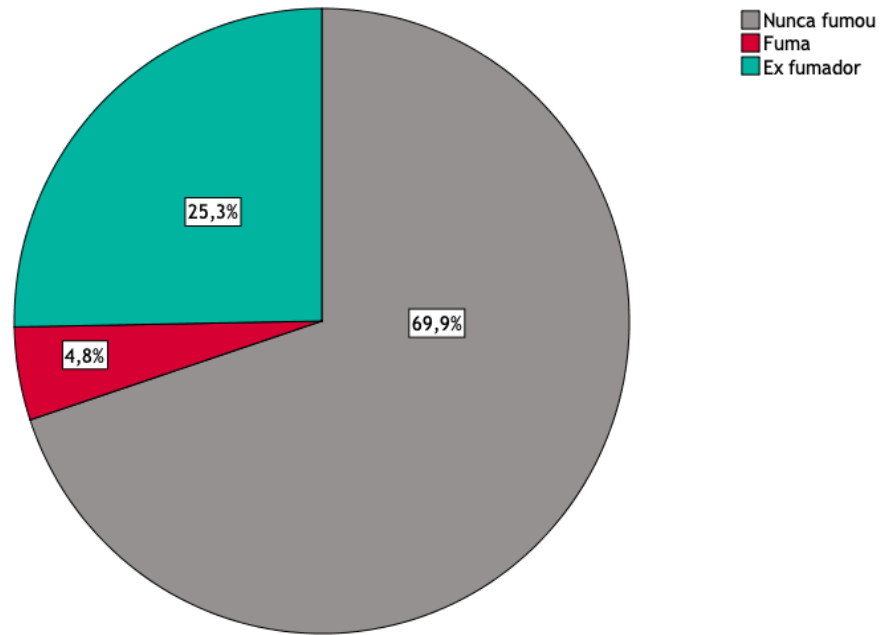


Figura 4 - Hábitos tabágicos dos doentes

Foi também analisado o índice de massa corporal (IMC) dos doentes selecionados para o estudo. O valor médio foi de $26,4 \pm 4,4$ kg/m². Os valores mínimo e máximo foram, respetivamente, 18 e 34 kg/m². Destaca-se que 24,7% dos doentes têm obesidade, ou seja, apresentam um IMC igual ou superior a 30 kg/m² (Figura 5).

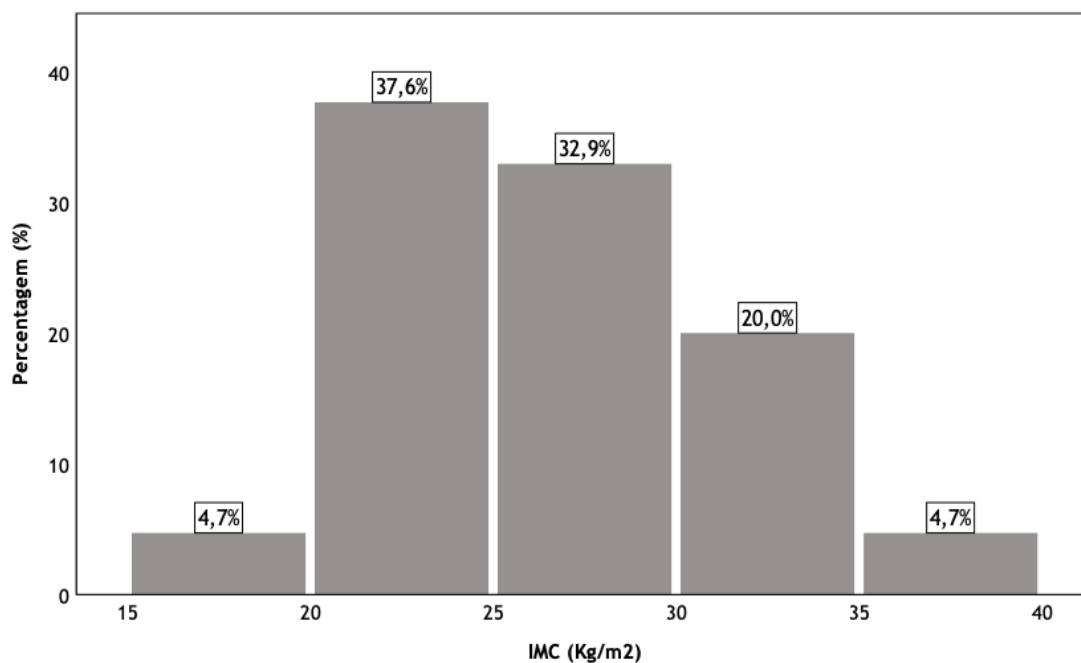


Figura 5 - Distribuição do Índice de Massa Corporal (IMC), em kg/m²

Dos doentes estudados, 12,2% tem diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (Figura 6).

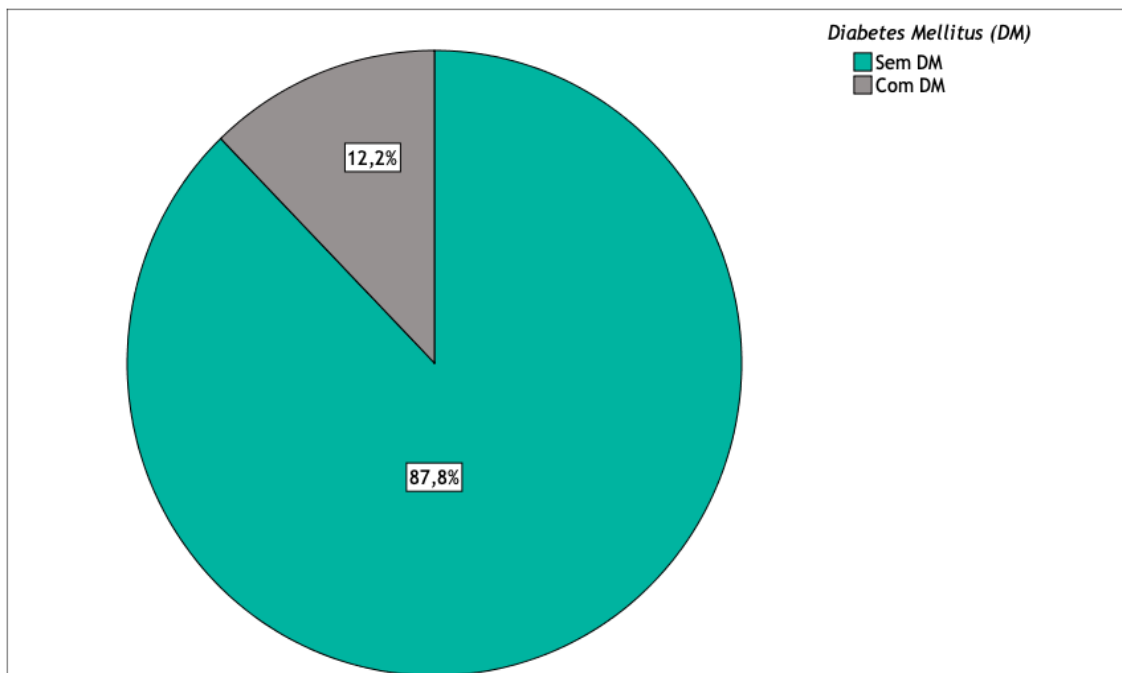


Figura 6 - Percentagem de doentes com *Diabetes Mellitus*

No que diz respeito aos níveis de pressão arterial, os doentes apresentaram um valor médio de 133/75 mmHg para a pressão arterial sistólica e diastólica, respetivamente. Comparando os dois grupos (com e sem evento cardiovascular) registam-se valores de pressão arterial mais elevados nos doentes que têm registo de evento cardiovascular (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise descritiva da PAS, PAD, CT, HDL, LDL e TG.

	Doentes com AR (107)	Doentes com AR sem evento CV	Doentes com AR com evento CV (10)
Pressão arterial sistólica (mmHg), média±DP	133±20	132±21	137±16
Pressão arterial diastólica (mmHg), média±DP	75±12	74±12	80±10
Colesterol total (mg/dL), média±DP	197±35	196±35	200±35
Colesterol HDL (mg/dL), média±DP	58±16	59±16	49±8
Colesterol LDL (mg/dL), média±DP	114±34	113±34	122±33
Triglicérideos (mg/dL), média±DP	111±63	107±55	147±111

Foram também recolhidos dados da última ficha lipídica de cada paciente e, realizando a estatística descritiva dos valores obtidos, conclui-se que o grupo de doentes com evento cardiovascular tem pior controlo lipídico em comparação com os restantes. O valor médio de colesterol total da amostra foi de 197 mg/dL e o valor médio do colesterol HDL foi de 58 mg/dL (Tabela 2).

Terminada a análise de fatores de risco cardiovasculares clássicos, importa também abordar e estudar fatores de risco específicos da patologia reumatológica central deste trabalho: a Artrite Reumatóide.

Na tabela 3 apresenta-se a análise dos marcadores serológicos na amostra populacional. Aproximadamente 50% dos doentes tem FR e/ou anticorpos anti-CCP positivos.

Tabela 3 - Prevalências da seropositividade do Fator reumatóide e Anti-CCP.

	Frequência (N)	Percentagem (%)
Fator Reumatóide		
Positivo	36	37,5
Negativo	60	62,5
Anti-CCP		
Positivo	34	37,0
Negativo	58	63,0

Relativamente à presença ou ausência de artrite erosiva em raio-X, verificou-se que 26,7% dos doentes apresentam erosões em pelo menos uma articulação (Figura 7).

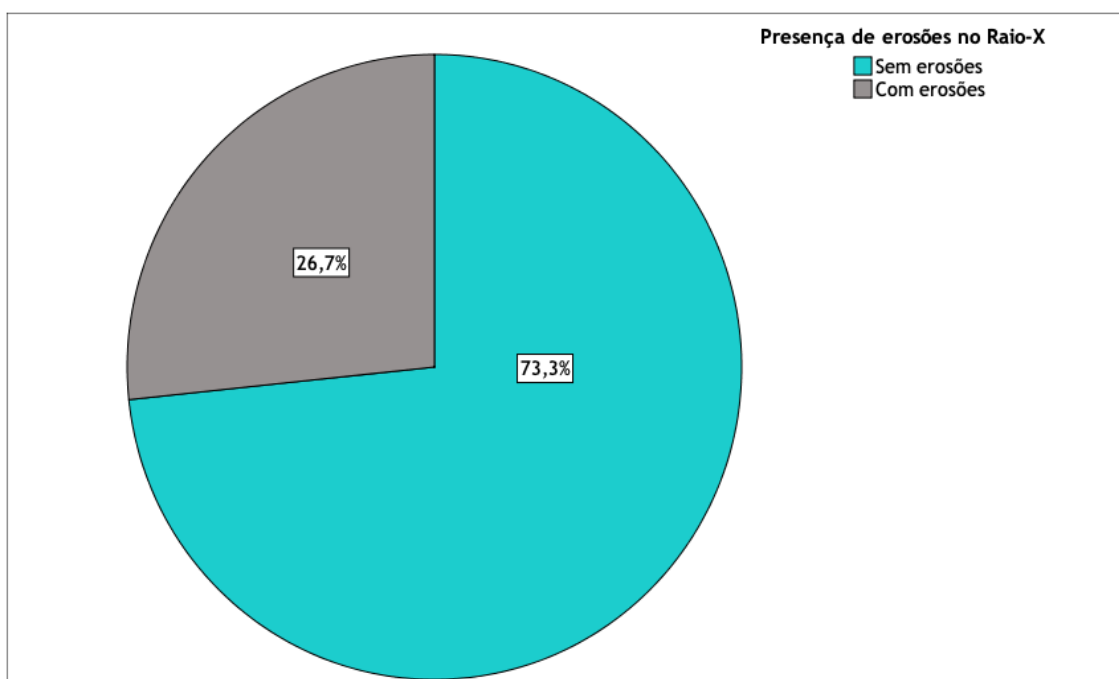


Figura 7 - Percentagem de doentes com artrite erosiva

Em cada consulta de seguimento os doentes com Artrite Reumatóide são avaliados quanto à atividade da sua doença. Para tal, são usados marcadores laboratoriais que refletem o estado inflamatório sistémico, nomeadamente a velocidade de sedimentação (VS) e a proteína C reativa (PCR). Estes marcadores, em conjunto com um exame objetivo completo que quantifique o número de articulações tumefactas e dolorosas entre as 28 que são contabilizadas para o score, permitem calcular o valor da *disease activity score of 28 joints*, ou DAS28 - uma escala de atividade da artrite reumatóide que pode ter 3 variáveis (número de articulações dolorosas de 28 contabilizadas, número de articulações tumefactas contabilizando as mesmas 28 articulações e ainda a VS ou a PCR). O DAS 28 pode também incluir 4 variáveis, adicionando a escala visual analógica (EVA) do atingimento global da doença pelo paciente. Uma vez que não estavam disponíveis EVA numa parte dos doentes, foi utilizado o DAS28 3V. Esta escala reflete o estadió da doença (remissão, baixa atividade, atividade moderada e alta atividade) e também é utilizada para avaliar a evolução clínica de cada paciente. Na amostra estudada, o valor médio dos marcadores inflamatórios VS e PCR foi, respetivamente, de 14 e 0,26. Já o DAS28 médio foi de 2,3 com um valor mínimo de 0,6 e um valor máximo de 6,2 (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise descritiva de marcadores de atividade da doença (DAS28, VS, PCR, AT e AD)

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo
DAS28 (3vPCR)	2,1	1,8	1,2	5,5
PCR	0,6	0,3	0,0	7,2
DAS28 (3vVS)	2,3	2,2	0,6	6,2
VS	14	9,5	1,0	60
Articulações Tumefactas	1,2	0	0	21
Articulações Dolorosas	1,4	0	0	22

A tabela terapêutica de cada doente foi analisada, não só em relação ao tratamento sintomático da AR e sua terapêutica modificadora, mas também em relação à terapêutica para a hipertensão arterial, para a dislipidemia e para a *diabetes mellitus*. Assim, cerca de 43% dos doentes realiza, no momento da colheita de dados, terapêutica anti-hipertensora (Figura 8 e Figura 9).

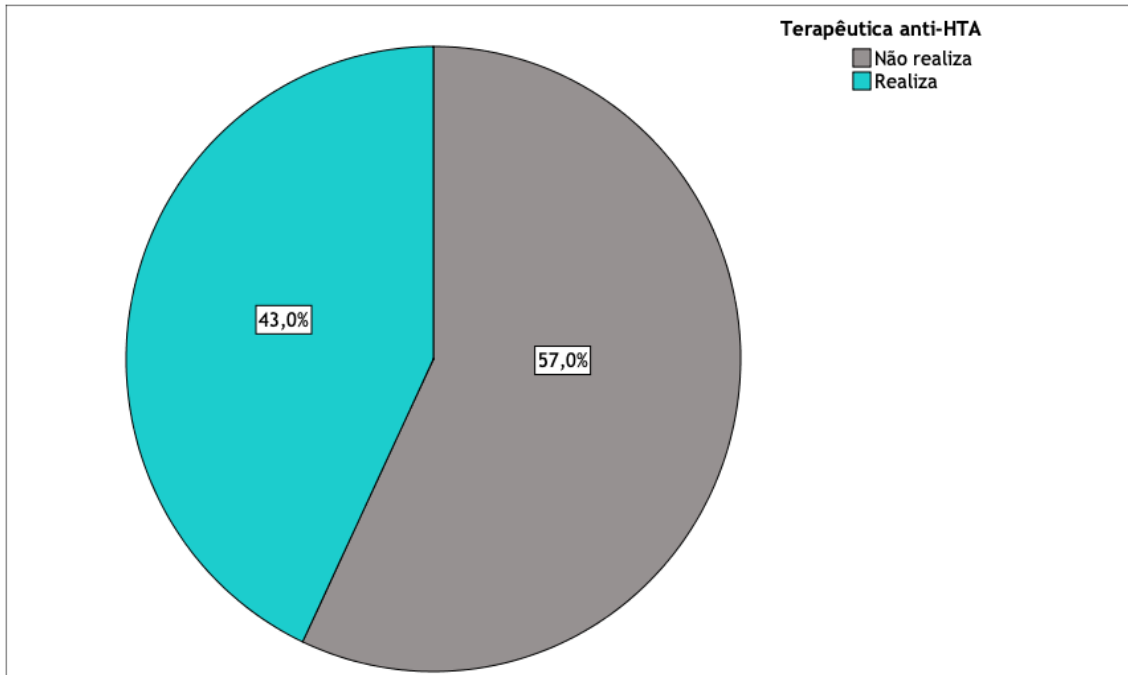


Figura 8 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica anti-hipertensiva no momento da colheita de dados

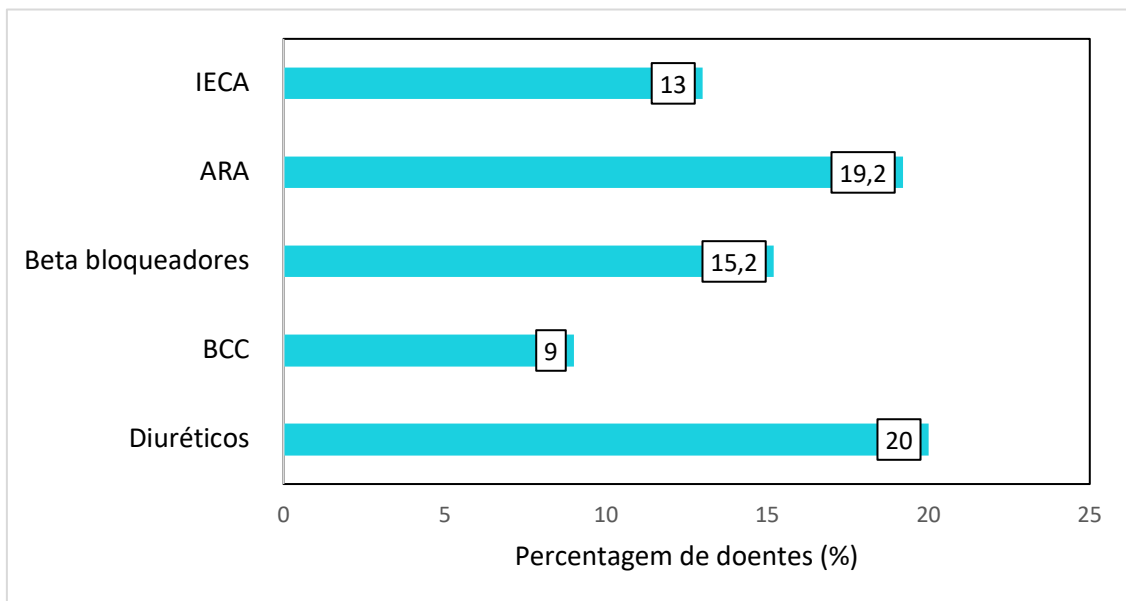


Figura 9 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica anti-hipertensiva, por classes farmacológicas

Já em relação à terapêutica farmacológica da AR (Figura 10), destaca-se a elevada percentagem de doentes com corticoterapia (77,8%), com metotrexato - considerado a primeira linha terapêutica (67,7%) - e com anti-inflamatórios não esteróides para controlo sintomático (67,7%).

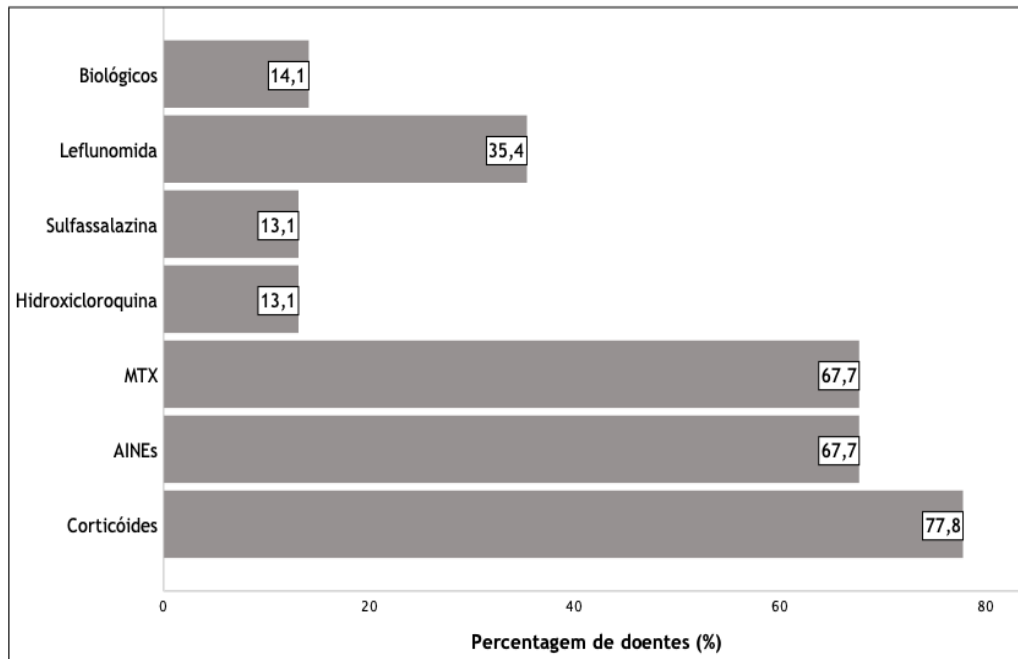


Figura 10 - Percentagem de doentes a realizar terapêutica farmacológica com biológicos, LFN, SLZ, HQC, MTX, AINEs e corticóides.

De forma a sistematizar toda a informação sobre as características da amostra e a sua distribuição pelos grupos com e sem registo de evento CV, apresenta-se de seguida a Tabela 5 com estatísticas descritivas de todos os dados.

Tabela 5 - Características dos doentes com AR

	Doentes com AR (107)	Doentes com AR sem evento CV	Doentes com AR e com evento CV (10)	<i>p value</i>
Idade (anos), média±DP	56 ± 6,8	55,7 ± 6,9	58,5±5,6	0,240
Sexo Feminino, n(%)	83 (77,6)	79 (81,4)	4 (40)	0,003
FR positivo, n(%)	36 (37,5)	33 (37,9)	3 (33,3)	0,787
Anti-CCP positivo, n (%)	34 (37)	29 (34,9)	5 (55,6)	0,226
Fumador, n (%)	4 (3,7)	3 (4,1)	1 (10)	0,031
IMC (Kg/m ²), média±DP	26,4±4,4	26,2 ± 4,4	29,7±4,1	0,040
PAS (mmHg), média±DP	133±20	132 ± 21	136,7±16	0,663
PAD (mmHg), média±DP	74,7±12	74,0 ±12	80,4±10	0,117
CT (mg/dL), média±DP	196,7±35	196,4±35	199,9±35	0,764
HDL (mg/dL), média±DP	57,9±16	59,0±16	48,7±8	0,028
DM, n (%)	12 (12,2)	7 (7,9)	5 (50)	<0,001
Terapêutica com anti-hipertensores diuréticos (%)	20	17,8	40	0,097
Terapêutica com anti-hipertensores BCC (%)	9	8	20	0,202
Terapêutica com anti-hipertensores beta bloqueadores (%)	15	12	40	0,021
Terapêutica com anti-hipertensores ARA (%)	19	17	40	0,080
Terapêutica com anti-hipertensores IECA (%)	13	11	30	0,094
Terapêutica com estatinas (%)	34	28	90	<0,001
Terapêutica com ADO (%)	9	6	40	<0,001
Terapêutica com aspirina (%)	3	1	20	<0,001
Duração da doença, média ±DP	8,5±5,6	8,3±5,7	11,2±3,9	0,046

Os doentes com registo de evento CV podem ser descritos analisando os dados obtidos. Assim, têm uma idade superior em comparação com o grupo de doentes sem evento cardiovascular, seis dos dez doentes são do sexo masculino, apenas um é fumador, têm um IMC de, aproximadamente, 30 kg/m² e apresentam valores médios de pressão arterial superiores. Cinco dos dez doentes deste grupo são diabéticos pelo que, no geral, o perfil que se traça do doente com artrite reumatóide com registo de um evento cardiovascular é o de um doente com vários fatores de risco.

3.2 Escalas de avaliação do risco cardiovascular

Os doentes com AR têm, comprovadamente, um risco cardiovascular mais elevado em comparação com a população em geral. A principal causa de mortalidade são precisamente as doenças cardiovasculares.

O cálculo do risco cardiovascular de cada doente através de modelos permite a sua divisão em classes de risco e a orientação de estratégias preventivas e terapêuticas adaptadas. Foram usadas cinco calculadoras: SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA, e os resultados obtidos apresentam-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise descritiva dos modelos de avaliação de risco cardiovascular (SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA).

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão
SCORE	2	1	0	8	1,7
mSCORE	2	1	0	12	2,3
FRS	12	8	1	41	10
mFRS	12	8	0	62	15
ACC/AHA	6	3	0,3	30	6,9

3.3 Capacidade discriminativa

A capacidade discriminativa dos cinco modelos de risco cardiovascular é semelhante e satisfatória. Foi avaliada através das áreas sob a curva ROC, que variaram entre 0,73 e 0,88 e que, como se sabe, são tanto mais satisfatórias quanto maior for a área sob a curva. (20) Foram obtidos os seguintes resultados:

- SCORE - área sob a curva ROC = 0,81; IC 95% (0,670-0,940); $p < 0,05$ (figura 11);

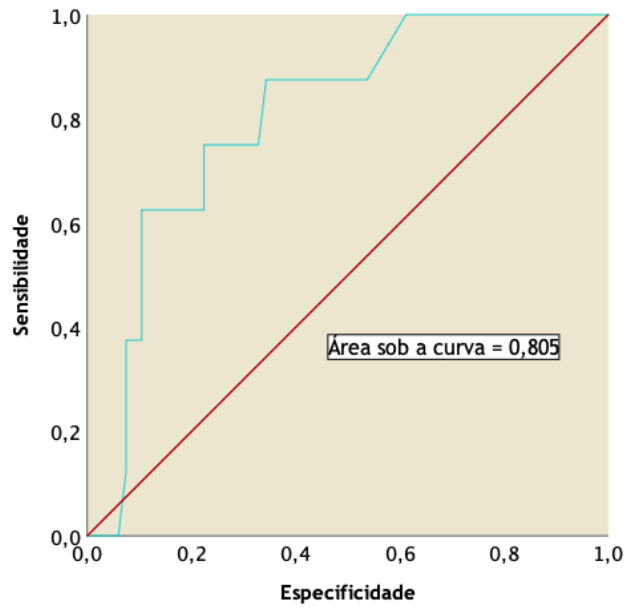


Figura 11 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular SCORE

- mSCORE - área sob a curva ROC=0,73; IC 95% (0,535-0,918); $p < 0,05$ (Figura 12);

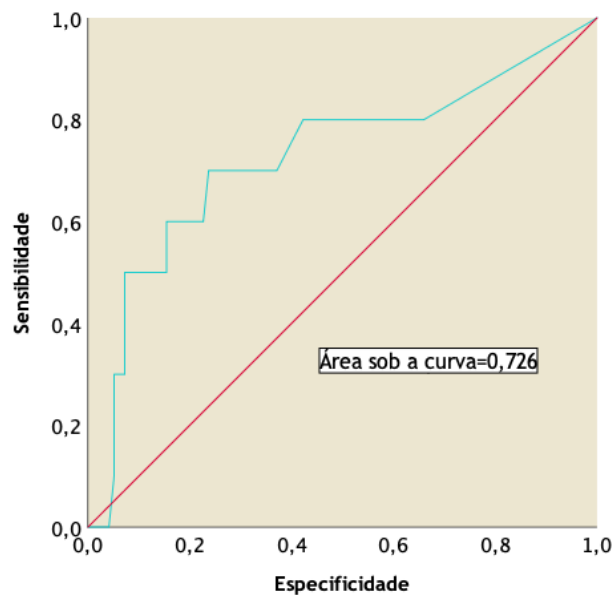


Figura 12 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular mSCORE e que resulta da aplicação de um fator de multiplicação de 1,5 ao modelo SCORE (adaptação à AR recomendada pela EULAR)

- FRS - área sob a curva ROC = 0,88; IC 95% (0,740-1,000); $p < 0,05$ (Figura 13);

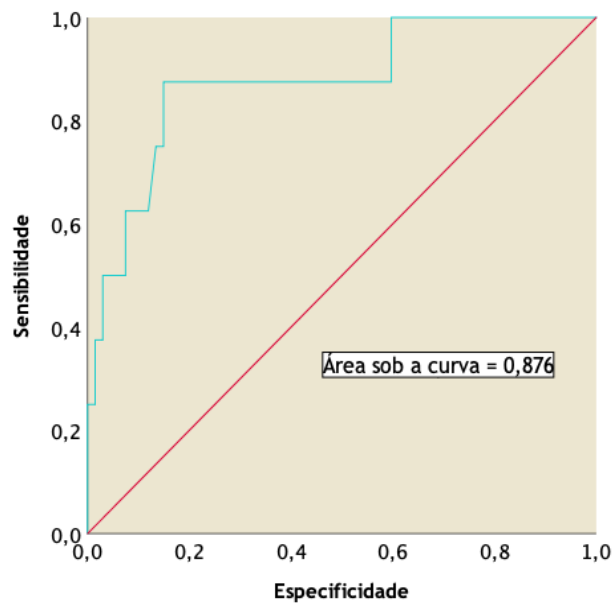


Figura 13 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular Framingham (FRS)

- mFRS - área sob a curva ROC = 0,76; IC 95% (0,557-0,968); $p < 0,05$ (Figura 14);

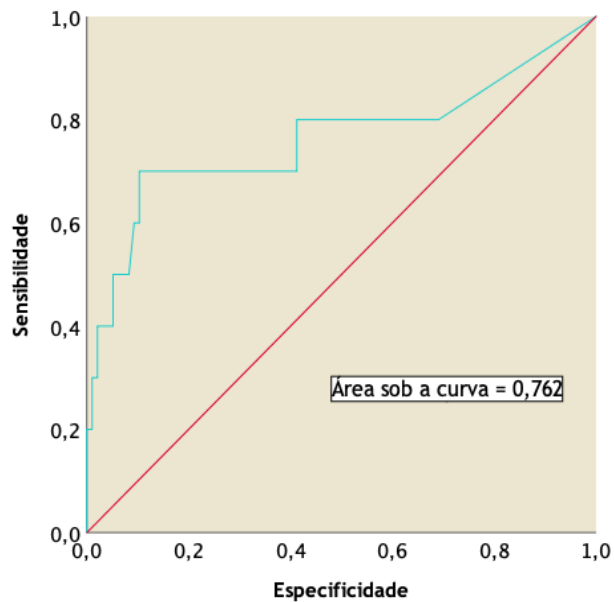


Figura 14 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular mFRS e que resulta da aplicação de um fator de multiplicação de 1,5 ao modelo Framingham (adaptação à AR recomendada pela EULAR)

- ACC/AHA - área sob a curva ROC = 0,86; IC 95% (0,724-1,000); $p < 0,05$ (Figura 15);

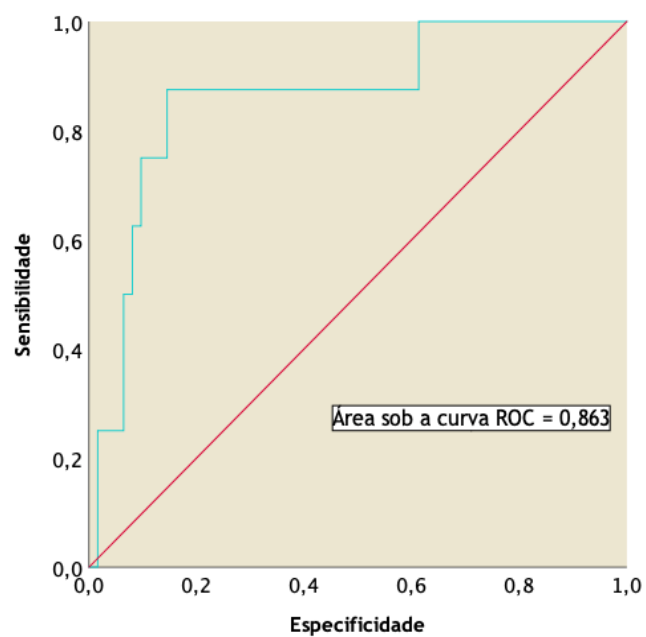


Figura 15 - Curva ROC do modelo de avaliação do risco cardiovascular desenvolvido pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association* (ACC/AHA)

3.4 Sensibilidade e especificidade

Cada um dos modelos de avaliação do risco cardiovascular apresenta uma estratificação em classes que permite classificar os doentes em baixo risco, risco intermédio e alto risco. Assim, de acordo com o modelo SCORE, usado na prática clínica em Portugal tal como consta da Norma de Orientação Clínica da DGS, quatro doentes foram classificados como alto risco e dentro dos dez doentes com registo de evento cardiovascular, nenhum deles foi identificado como pertencente a esta categoria. (21) Quando ao modelo SCORE se aplicou o fator de multiplicação de 1,5 de forma a adaptá-lo à população de doentes com AR, por recomendação da EULAR, mais doentes foram agrupados na categoria de alto risco (oito doentes) e cinco dos dez doentes com evento cardiovascular obtiveram um resultado igual ou superior a 5%. (8) Outro modelo usado e aprovado pela ACC e pela AHA, classificou mais doentes como sendo de alto risco: dez doentes no grupo sem registo de evento cardiovascular e sete doentes do grupo com evento cardiovascular. Em relação ao FRS, metade dos doentes com evento cardiovascular foram classificados como sendo de alto risco. Quando, à semelhança do calculado no mSCORE, se aplicou o fator de correção de 1,5 ao FRS, mais doentes entraram na categoria de risco superior - dezasseis doentes do primeiro grupo e sete dos doentes com registo de evento cardiovascular.

A partir desta classificação em ambos os grupos de doentes - com e sem evento cardiovascular - é possível calcular a sensibilidade, isto é, a probabilidade de um doente ser classificado como de alto risco e ter a doença, e a especificidade, isto é, a probabilidade de não serem classificados como de alto risco e não terem a doença. Um teste diagnóstico ideal teria uma sensibilidade e especificidade elevadas. (20) Na tabela 7 estão representados os valores de sensibilidade e especificidade dos cinco modelos de avaliação de risco cardiovascular, destacando-se o valor de 0% de sensibilidade para o SCORE, bem como os valores acima de 80% para sensibilidade e especificidade obtidos pelo modelo ACC/AHA na amostra de doentes analisada.

Segundo as *guidelines* da EULAR, quando o risco cardiovascular ultrapassa um determinado valor e o doente é considerado como sendo de alto risco há indicação para iniciar tratamento com estatinas e, para além disso, promover alterações no seu estilo de vida. (8)

Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de artrite reumatóide num hospital distrital: estudo transversal

Tabela 7 - Sensibilidade e especificidade dos modelos de avaliação do risco cardiovascular.

	Sem eventos CV (n)	Com eventos CV (n)	<i>p value</i>	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
SCORE					
<1-5%	63	8	0,005	0	94
≥ 5%	4	0			
mSCORE					
<1-5%	56	3	0,017	63	88
≥ 5%	8	5			
ACC/AHA					
<5%	52	1	0,001	88	84
≥ 7,5%	10	7			
FRS					
<10%	59	3	0,001	63	88
≥ 20%	8	5			
mFRS					
<10%	51	1	0,006	88	76
≥ 20%	16	7			

4. Discussão

A artrite reumatóide é a doença reumática sistémica mais comum, afeta predominantemente mulheres, tem grande impacto na qualidade de vida e é caracterizada pela existência de artralguas inflamatórias, tumefação articular periférica e simétrica, elevação de parâmetros inflamatórios indicadores de inflamação sistémica e pode estar associada à presença de anticorpos. Os doentes com AR apresentam uma diminuição da esperança média de vida e uma maior taxa de mortalidade que se associa, em grande parte, ao maior risco de morbilidade e mortalidade cardiovasculares - cerca de metade das mortes em doentes com AR têm causa CV. (9) Vários estudos defendem que a AR e, particularmente, o estado inflamatório sistémico da mesma, contribuem para a formação de aterosclerose secundária à disfunção endotelial e que se desenvolve de forma mais extensa e mais precoce. (22,23) As investigações nesta área têm vindo a aumentar para que, num futuro que se pretende próximo, se alcancem estratégias de prevenção aplicáveis a doentes em alto risco de eventos CV e para, em última instância, diminuir a taxa de mortalidade na AR.

A fisiopatologia do risco cardiovascular na AR é multifatorial, uma vez que é descrita a interação de diversas moléculas e fatores, no entanto o estado de inflamação crónica associado à patologia apresenta um papel preponderante (Figura 16). Esta inflamação generalizada leva, em primeiro lugar, a uma menor tolerância do sistema imunitário com produção de autoanticorpos e, mais tarde, à ativação do mesmo com aumento de: granzima B - um produto dos macrófagos em quantidade aumentada na sinovial dos doentes com AR, mas também em áreas de rutura de placas ateroscleróticas; metaloproteinases da matriz - responsáveis pela destruição de osso e cartilagem, mas também pela desestabilização e rutura de placas ateroscleróticas; fatores de coagulação - como o fibrinogénio e inibidor da ativação do plasminogénio; citocinas inflamatórias como a PCR, interferão gama, fator de necrose tumoral e interleucina 6 (papel central na patogénese da AR) também aumentados na doença arterial coronária. (23-26) Outra via comum da AR e da doença cardiovascular é o stress oxidativo e a maior produção de espécies reativas de oxigénio e de antioxidantes que promovem alterações a nível miocárdico, das proteínas lipídicas de alta intensidade e que contribuem também para a disfunção endotelial. A história familiar de doença cardiovascular precoce é também considerada como um fator de risco em alguns estudos, bem como determinados polimorfismos genéticos que, quando presentes em doentes com AR, estão associados a maior risco CV. (25) Todos estes componentes contribuem para a disfunção endotelial, o primeiro passo no desenvolvimento de aterosclerose, e para os danos vasculares que conduzem ao factual aumento de risco cardiovascular na AR.

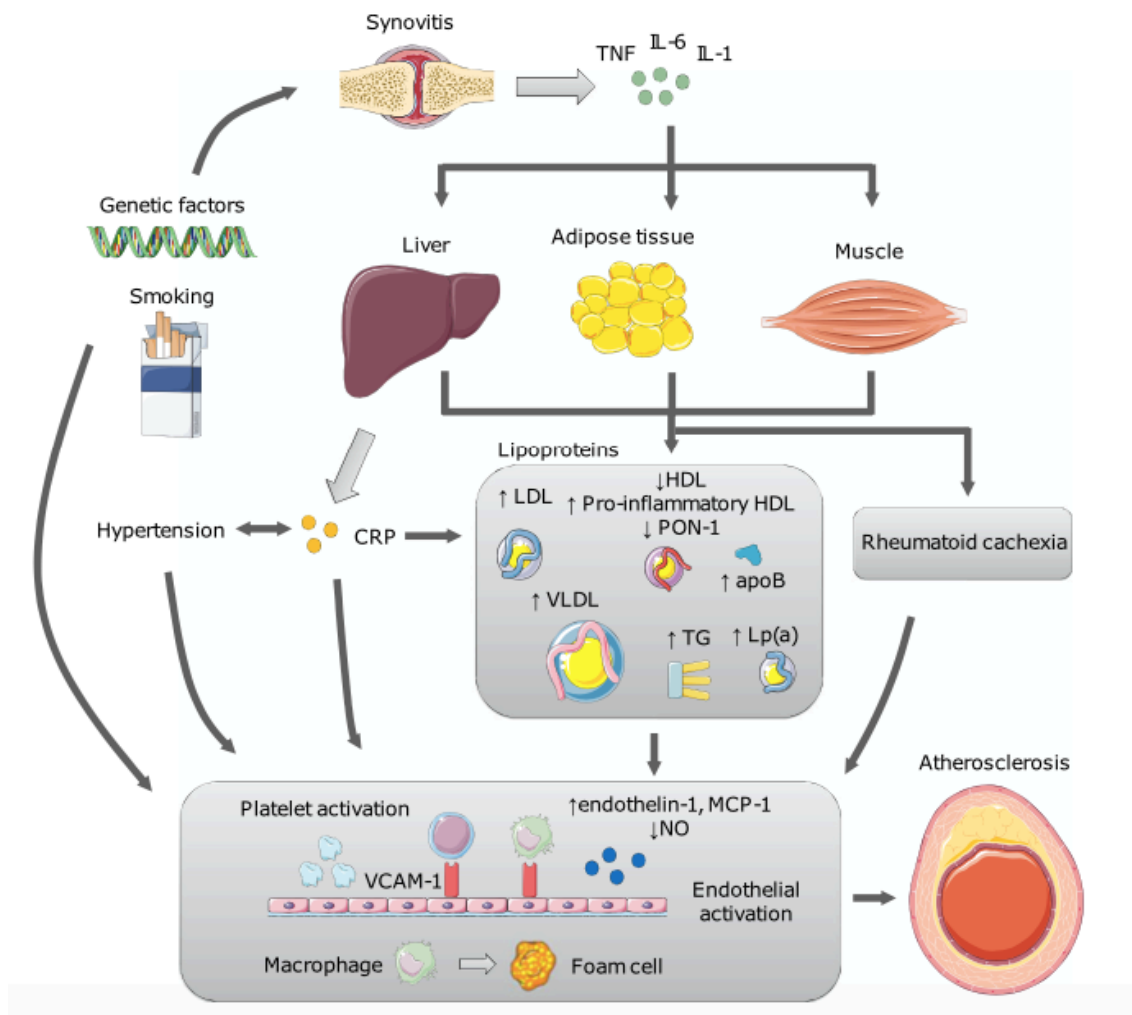


Figura 16 - Mecanismos patogénicos da aterosclerose na AR.

Interação entre fatores genéticos e ambientais predispõem ao desenvolvimento de artrite reumatóide e de aterosclerose. As citocinas são libertadas do tecido sinovial inflamado e regulam a produção de PCR, bem como as alterações nas lipoproteínas e a composição da gordura corporal. A combinação de todos estes fatores parece levar à ativação do endotélio e ao desenvolvimento de aterosclerose. Fonte: Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):447-59.

Tal como acontece na população geral, também os doentes com AR são influenciados por fatores de risco clássicos: idade, tabagismo, inatividade física, HTA, dislipidemia, DM, obesidade, síndrome metabólica e fatores psicossociais. (13,23,27) Todos eles participam na gênese da doença aterosclerótica, no entanto, vários estudos apontam para que a sua prevalência numa fase inicial da AR não esteja aumentada em comparação com a população geral, à exceção do número de fumadores. Ao longo da evolução da AR há menor risco de hiperlipidemia, menor IMC, menor CT e menor colesterol LDL - estes dois últimos parâmetros, paradoxalmente, estão associados a maior risco cardiovascular por estarem relacionados com maior atividade inflamatória, que reduz a sua síntese ou aumenta o seu consumo, e origina alterações estruturais das lipoproteínas (Paradoxo lipídico). (7,26,28) Assim, apesar de os

fatores de risco clássicos influenciarem os doentes com AR, demonstrou-se que o seu efeito e importância são bastante inferiores comparativamente com a restante população. (23)

O risco cardiovascular da AR não pode ser justificado apenas pelos fatores de risco clássicos aplicáveis à população em geral, uma vez que existe ainda influência concomitante de fatores de risco específicos da patologia inflamatória, nomeadamente a atividade da doença (marcadores inflamatórios como VS e PCR, CDAI (*Clinical disease activity index*), DAS28), a presença ou ausência do FR e dos anticorpos anti-CCP, bem como a própria terapêutica modificadora da doença (DMARDs) (Figura 17). (7,28) A gestão da AR apresenta uma abordagem multifatorial e em degraus, de acordo com a evolução da doença, e que apresenta como objetivos o controlo sintomático e/ou a modificação da patologia. (25) Cada um dos fármacos usados na terapêutica da AR interfere de forma distinta no risco CV: anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) - ao contrário dos restantes agentes usados continuamente, os AINEs são usados apenas como adjuvantes no controlo sintomático (em SOS) e, idealmente, em baixas doses. Vários estudos apontam para um aumento do risco CV, sobretudo quando usados em altas doses; Corticosteróides - na AR, ao contrário de muitas outras patologias, são usados em baixa dose para controlo da doença. São uma terapêutica alvo de controvérsia, uma vez que existem estudos que apontam para um aumento do risco CV por aumento da resistência à insulina, do CT, do LDL e dos TG, e outros estudos não encontraram aumento de risco; Metotrexato - tal como concluído no QUEST-RA entre outros estudos (27), há uma diminuição do número de EAM logo, diminui o risco CV com o seu uso; Hidroxicloroquina - diminuição de DM, melhoria do perfil metabólico e diminuição de morbilidade CV; Sulfassalazina/Leflunomida - diminuição do número de EAM; Anti-TNF alfa - melhoria do controlo inflamatório e efeitos endoteliais diretos benéficos; Outros biológicos, como o abatacept, rituximab, tocilizumab e anakinra, apresentam mecanismos de ação muito diversos com diminuição dos eventos CV. (7,13,15,23,25,27) Por tudo isto, a AR deve ser considerada como um fator de risco CV independente.

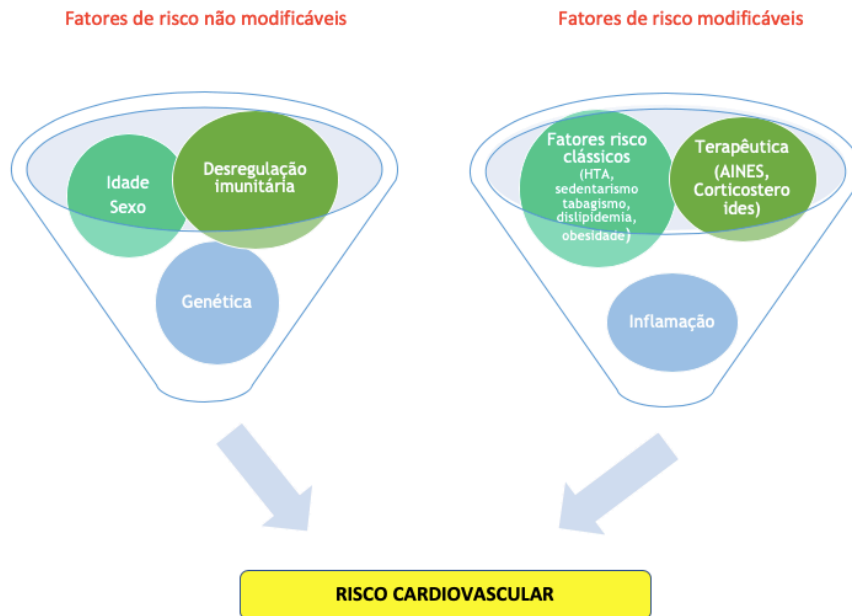


Figura 17 - Interrelação entre fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose precoce na AR (Adaptado de: Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016;8(3):86-101)

Na população geral, onde as doenças cardiovasculares são também a principal causa de mortalidade, a morbimortalidade cardiovascular é prevenível e há métodos e *guidelines* de monitorização do risco, bem como estratégias programadas para o prevenir ou minimizar. (26) Pelo contrário, na AR há falta de evidência sobre a gestão do risco cardiovascular e muitas dúvidas permanecem sobre a utilidade das recomendações gerais nestes doentes e sobre a necessidade de identificar doentes de alto risco cardiovascular. (29) Em 2009, a EULAR formulou um conjunto de recomendações para a avaliação e identificação de fatores de risco, bem como para a gestão do risco cardiovascular nos doentes com doenças reumáticas inflamatórias. Mais recentemente, estas recomendações foram revistas e culminaram na elaboração de 3 princípios e 10 recomendações que devem ser seguidos pelos reumatologistas (Tabela 8): (8)

Tabela 8 - Recomendações da EULAR para a avaliação e gestão do risco cardiovascular

1. A atividade da doença deve ser controlada para diminuir o risco CV;
2. A avaliação do risco CV é recomendada a todos os doentes com AR, SpA e APs, pelo menos, a cada 5 anos e deve ser reconsiderada após alterações na terapêutica antirreumática;
3. A estimativa do risco CV deve ser realizada de acordo com as <i>guidelines</i> nacionais ou, na sua ausência, usando o modelo de avaliação do risco CV SCORE;
4. Para o cálculo do risco CV devem ser usados o CT e o colesterol HDL, e os valores lipídicos devem ser medidos quando a atividade da doença está estável ou em remissão;
5. Os modelos de avaliação do risco CV devem ser adaptados aos doentes com AR através de um fator de multiplicação de 1,5 - se este não estiver incluído no modelo utilizado;
6. Pesquisa de placas ateroscleróticas assintomáticas através de ecografia carotídea pode ser considerada como parte da avaliação do risco CV nos doentes com AR;
7. As recomendações de alteração do estilo de vida devem destacar os benefícios de uma dieta saudável, exercício físico regular e cessação tabágica para todos os doentes;
8. A gestão do risco CV deve seguir as recomendações das <i>guidelines</i> nacionais na AR, SpA e APs e os antihipertensores e estatinas podem ser usados como na população geral;
9. A prescrição de AINÉs na AR e na APs deve ser cuidadosa, especialmente em doentes com patologia cardiovascular documentada ou na presença de fatores de risco cardiovasculares;
10. Corticosteróides: em tratamentos prolongados, deve ser usada a menor dose possível e devem ser feitas tentativas de redução gradual em casos de remissão ou baixa atividade da doença. Os motivos para continuidade de terapêutica com corticosteróides devem ser frequentemente revistos.

Os doentes com AR, portadores de uma doença crónica, têm contacto regular com os cuidados de saúde para a gestão da sua patologia, no entanto, muitas vezes esses cuidados são predominantemente prestados pelo reumatologista, não existindo um contacto tão frequente com outros especialistas e profissionais de saúde. Por este motivo, deve ser uma das missões do reumatologista a gestão da doença reumática mas também do risco cardiovascular que lhe está associado, não deixando de ser esta necessariamente uma tarefa multidisciplinar. (29)

Segundo as recomendações da EULAR, na prática clínica diária, para realizar o cálculo do risco cardiovascular individual, devem ser seguidas as *guidelines* ou usar um dos modelos desenvolvidos para a população geral - o SCORE é o modelo aconselhado. (8) Desta forma, não existe um modelo de cálculo adaptado à AR e que inclua os fatores de risco específicos da patologia, pelo que são usados os mesmos modelos em todos os indivíduos e, no caso dos doentes com AR, estes modelos falham na identificação de grande parte dos doentes de alto risco CV. São conhecidas muitas calculadoras de risco CV e têm sido alvo de diversas investigações e estudos comparativos. Todos os modelos resultam da combinação de fatores de risco clássicos, nomeadamente: idade, género, hábitos tabágicos, níveis de CT e PAS

(Tabela 1). Ao contrário dos restantes, o modelo SCORE não considera a existência de *Diabetes Mellitus* nem o tratamento prévio da HTA. (15)

O SCORE foi desenvolvido em 1994 pela Sociedade Europeia de Cardiologia e pela Sociedade Europeia da Hipertensão e é usado para estimar o risco de mortalidade cardiovascular em 10 anos, em países europeus. É um modelo validado por inúmeros estudos, recomendado por muitas organizações e com muitas vantagens, nomeadamente a sua fácil aplicação, mas que em estudos comparativos com outros modelos revelou subestimar o risco cardiovascular nos doentes com AR. (13,19) O SCORE modificado pela aplicação de um fator de multiplicação de 1,5 pretende adaptar esta calculadora aos doentes com AR e resulta num aumento do número de doentes classificados como “alto risco”. Ainda assim, vários estudos demonstraram que acaba também por subestimar o risco cardiovascular. (7,13,14) SCORE e mSCORE permitem a classificação dos doentes em baixo risco (risco <1%), risco moderado (risco 1-5%) e alto risco de evento CV futuro (risco \geq 5%). Outra calculadora recomendada em várias *guidelines* internacionais, o *Framingham Heart Score* (FRS), foi publicada em 1998 mas, tal como o SCORE, não tem em conta fatores específicos da AR e, mesmo com a implementação do fator de multiplicação, subestima o risco CV nos doentes com AR. (7,13,19,30) Estas classificam os doentes em três graus, no entanto com valores de risco distintos: baixo risco (risco <10%), risco moderado (risco 10-20%) e alto risco (risco \geq 20%). Em 2013, nos Estados Unidos da América, uma nova calculadora de risco cardiovascular foi criada pelo *American College of Cardiology* e pela *American Heart Association* (ACC/AHA). Com a nova fórmula, mais doentes seriam alvo de terapêutica com estatinas e esta mostrou ser eficaz na população americana, no entanto, em estudos desenvolvidos na Europa, mais uma vez o modelo subestimou o risco CV nos doentes com AR por não considerar fatores específicos da doença. (7,13,18) A ACC/AHA divide os doentes em baixo risco (se risco <5%), risco moderado (se risco \geq 5-7,5%) e alto risco (se risco \geq 7,5%). Há ainda esforços para desenvolver modelos adaptados à AR e, recentemente, surgiu uma nova calculadora - *Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis* (ERS-RA) - criada a partir de dados do CORRONA (*Consortium of Rheumatology Researchers of North America*), nos Estados Unidos da América, que incorpora fatores de risco específicos da doença, como o uso de corticosteróides, a duração da doença, a atividade da doença através do *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e a funcionalidade através do *Health assessment questionnaire disability index* (M-HAQ-DI) e não inclui resultados laboratoriais. (13,16) A ERS-RA considera doentes em alto risco de desenvolver um evento CV quando o seu cálculo é \geq 7,5%. A mais recente calculadora de risco CV tem sido incluída em estudos de comparação com modelos “não-específicos” e não se têm encontrado desenvolvimentos ou melhorias significativas na predição do risco CV. (16,31)

Na prática clínica, o risco cardiovascular dos doentes com AR continua a ser subestimado: não são usadas as ferramentas para avaliação sistemática do risco CV e continua a existir falta de evidência científica neste campo do conhecimento. (29) A importância da

estratificação do risco CV foi reforçada pela EULAR e, assim, torna-se pertinente estudar e avaliar os modelos de avaliação de risco, bem como refletir sobre a gestão do risco CV nos doentes com AR. Com este estudo, pretende-se comparar o risco CV obtido através de cinco calculadoras disponíveis - SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA - descrevendo os resultados obtidos e analisando se existe superioridade de algum dos modelos numa coorte portuguesa de AR.

Em relação às características sociodemográficas da amostra estudada, e à semelhança do que é encontrado na população geral, a maioria é do sexo feminino e numa proporção de, aproximadamente, quatro mulheres para um homem. (4) Foram identificados dez doentes com registo de evento CV posterior ao diagnóstico de AR. Comparando os dois grupos de doentes - com e sem registo de evento CV - o sexo masculino representa 60% dos doentes com história de evento CV e esta diferença é estatisticamente significativa (Tabela 5). A idade à altura do diagnóstico localizou-se nos 50 anos, o que vai de encontro a um dos picos de incidência da AR, entre os 50 e os 60 anos (nas mulheres após a menopausa e em adultos jovens). (1,4) No entanto, há que ter em conta que a amostra populacional selecionada para este estudo está inserida entre os 40 e os 65 anos pelo que, poderão ter sido excluídos doentes com uma idade à altura do diagnóstico mais tardia, o que não seria de estranhar, dado o envelhecimento populacional das regiões do interior.

No presente estudo demonstrou-se uma associação entre o sexo e o desenvolvimento de evento cardiovascular (Teste *Chi-square*: p value < 0,05), mas, pelo contrário, a idade à altura do diagnóstico não se mostrou significativamente associada a eventos CV.

Em relação aos hábitos tabágicos, um importante fator de risco cardiovascular, a maior parte dos doentes afirmou nunca ter fumado, tendo-se registado uma pequena percentagem de fumadores ativos de, aproximadamente, 4%. Uma percentagem maior, de 20%, é ex-fumador o que, pelo menos durante 15 anos, mantém o risco de desenvolver AR e um fenótipo mais agressivo desta doença. Quando comparados os dois grupos de doentes, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa (teste *Mann-Whitney*: p < 0,05), já que 60% dos doentes com registo de evento CV fumam ou são ex-fumadores. Não se mostrou existir associação entre ser fumador e desenvolver um evento CV, o que pode estar relacionado com a baixa percentagem de doentes que disseram ser fumadores e que, por sua vez, pode ser influenciado pela amostra populacional de dimensão reduzida.

Entre os restantes fatores de risco CV “clássicos”, destaca-se o IMC que registou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados, já que obteve uma média de 26 Kg/m² no grupo de doentes sem evento CV e um valor médio de 30 Kg/m² no grupo de doentes com registo de ocorrência CV. Também a *Diabetes Mellitus* registou uma diferença significativa entre os dois grupos e, para além disso, mostrou uma associação positiva entre ser diabético e sofrer um evento CV (Teste *Chi-square*: p value < 0,01). O colesterol HDL registou também uma diferença entre os dois grupos deste estudo, ao contrário dos restantes valores lipídicos testados (Tabela 5). Em relação à terapêutica destes

fatores de risco, existiu diferença entre os dois grupos de doentes nos beta-bloqueantes, estatinas, antidiabéticos orais, insulina e aspirina (p value < 0,05), apesar de nenhum deles ter obtido relação de dependência com o desenvolvimento de evento CV.

Nos fatores de risco relacionados com AR, só a duração da doença demonstrou diferenças entre o grupo de doentes com evento CV e o grupo de doentes sem registo desta comorbilidade. A duração da AR obteve também resultados que permitem concluir que o risco cardiovascular depende da duração da doença, o que comprova que o estado inflamatório generalizado influencia o estado cardiovascular. Nenhuma das terapêuticas antirreumáticas apresentou diferenças entre os dois grupos, o que vai de encontro a múltiplos estudos que defendem que estas não aumentem o risco CV. (23,25)

Os cinco modelos de avaliação de risco CV testados nesta investigação - SCORE, mSCORE, FRS, mFRS e ACC/AHA - foram analisados em relação à sua capacidade discriminativa, isto é, a sua capacidade de identificar doentes em alto risco de sofrer um evento CV, e em relação à sua sensibilidade e especificidade. Na tabela 7 está representada a divisão por classes de risco de cada um dos modelos, em cada um dos dois grupos de doentes. Os cinco modelos em análise apresentaram resultados distintos nos dois grupos e essa diferença foi estatisticamente significativa em todos eles (Tabela 7). A capacidade discriminativa foi avaliada através da área sob a curva ROC que, no caso da linha de referência diagonal é de 0,5. Quanto maior for essa área melhor será a capacidade de o teste prever o risco de um indivíduo ter uma doença. (20) As cinco escalas apresentam bons resultados e boa capacidade discriminativa, com áreas sob a curva ROC entre 0,73 e 0,88, o que representa uma boa distinção entre doentes em risco de doença cardiovascular e doentes de baixo risco (Figuras 11-15). Em todos os testes, o p value foi inferior a 0,05, o que permite afirmar que as áreas sob a curva são significativamente diferentes de 0,5 e que são bons testes para prever o risco cardiovascular. A maior área sob a curva ROC foi obtida pelo *Framingham Heart Score* (FRS), uma escala desenhada para coortes americanas. Já em relação à sensibilidade e especificidade, representadas na tabela 7, os resultados demonstram que o modelo SCORE, de utilização recomendada pela DGS (21) no nosso país, não identificou nenhum dos doentes com registo de evento CV como sendo de alto risco, pelo que obteve uma sensibilidade de 0% mas, ainda assim, uma especificidade de 94%. Assim, dos doentes identificados como sendo de baixo risco, um pequeno número irá desenvolver um evento cardiovascular. Quando, seguindo as recomendações da EULAR, se adaptou o modelo de avaliação de risco CV à população de doentes com AR, através do fator de multiplicação de 1.5, a sensibilidade aumentou para 66%, no entanto, a especificidade diminuiu. Assim, o mSCORE identificou cinco dos dez doentes com evento CV como sendo de alto risco. O mesmo sucedeu quando se aplicou o mesmo fator à calculadora FRS, isto é, houve melhoria da sensibilidade com decréscimo da especificidade. Os melhores índices foram obtidos pela ACC/AHA, com 88% de sensibilidade e 84% de especificidade. No entanto, este modelo

apresenta diversas limitações, nomeadamente o facto de ter sido desenhado para uma população diferente e de não incluir fatores de risco específicos da AR.

Os resultados deste estudo comparativo entre escalas de avaliação de risco CV colidem com a prática clínica já que o SCORE, o modelo recomendado para avaliar esse risco, não identificou qualquer doente com alto risco CV e, desta forma, emerge a necessidade de o testar e estudar mais aprofundadamente nos doentes com AR, sob risco de não identificar atempadamente futuros eventos cardiovasculares. Tal como afirmam vários estudos, o fator de correção recomendado pela EULAR, que reclassifica alguns doentes na classe de risco correta, também nesta investigação não fez um ajuste correto do risco CV na AR e continua a subestima-lo, não acrescentando muito aos métodos já propostos. (7,29) Em conclusão, todas as escalas subestimaram o verdadeiro risco CV, o que vai de encontro aos estudos já desenvolvidos que comparam entre si os modelos de avaliação e que leva a perceber a grande necessidade de prosseguir com as investigações nesta área do conhecimento que continua ainda incerta e sem recomendações concretas e cientificamente validadas.

4.1 Perspetivas futuras

Na prática clínica, o risco cardiovascular na AR continua a ser subestimado uma vez que os métodos de avaliação atuais não contemplam fatores específicos da patologia, nomeadamente a inflamação, no seu cálculo. (26,29) Para além disso, não existe uma ferramenta que permita uma avaliação sistemática e interdisciplinar do risco CV. (29) O desafio futuro na área do risco cardiovascular e, especificamente, nesta doença reumática passa por otimizar a gestão desse risco, criando métodos de avaliação cientificamente aprovados, metas para a diminuição dos fatores de risco, medidas de prevenção a todos os níveis e um sistema de informação aos doentes.

No que diz respeito aos modelos de avaliação CV, não existem modelos específicos validados para a AR e, como se concluiu neste estudo, todos os modelos usados na população geral apresentam limitações quando aplicados à AR, pelo que é preponderante a continuidade de estudos e investigações neste âmbito para desenvolver e validar uma nova calculadora de risco com mais fatores clínicos e biomarcadores, fácil de aplicar, sensível e específica. (26) O novo modelo deveria ser incluído num sistema automático e interdisciplinar, que permitisse uma fácil e rápida utilização por vários profissionais de saúde e que facilitasse uma monitorização frequente em todas as consultas de seguimento da AR. No que toca aos fatores incluídos neste novo modelo, para além dos fatores de risco clássicos já pertencentes às calculadoras usadas na população geral, deveriam ser incluídos: nível de atividade física, clínica da AR (CDAI, estado funcional percebido pelo doente e pelo médico, AT e AD), duração da doença, várias medições do estado inflamatório (VS, PCR), terapêutica realizada pelo doente, antecedentes pessoais e familiares de eventos CV, sinais e sintomas cardíacos.

Já em relação a medidas de prevenção de eventos CV nestes doentes, como se provou, a inflamação é elemento central no aumento de risco observado, pelo que o seu total controlo é a parte mais importante nas medidas preventivas. Em todos os doentes devem ser incentivadas as seguintes medidas: prática de exercício físico (com vários estudos a demonstrarem melhoria do perfil de risco CV e dos sintomas de AR), cessação tabágica, diminuição do peso, implementação de alimentação saudável, controlo da pressão arterial e controlo da dislipidémia. (23,29,32)

O conhecimento sobre risco CV em doentes com AR foi estudado por Boo *et al.* (32) e concluiu que existe ainda uma falha na perceção do risco CV acrescido por parte dos doentes. Assim, e sabendo que a informação sobre os efeitos da AR na morbimortalidade CV e sobre os vários fatores de risco cardiovasculares é essencial para promover a mudança no estilo de vida dos doentes, torna-se também importante desenvolver campanhas de sensibilização e de educação para a saúde na população.

5. Conclusão

Através deste estudo evidenciaram-se as limitações dos modelos de avaliação do risco CV usados na população geral quando aplicados em doentes com AR - todas as calculadoras subestimam o risco de desenvolver um evento CV, já que nenhuma inclui fatores de risco específicos da patologia. Destacam-se os resultados do modelo SCORE, usado na prática clínica em Portugal, que não teve capacidade de identificar como sendo de alto risco nenhum dos doentes com registo de evento CV, colocando em causa a sua utilização. A avaliação do risco CV tem especial importância nesta população e não deve ser descurada pelo que, no futuro, deverá ser aplicado um modelo de cálculo adaptado a esta patologia reumática, automático, de fácil utilização, sensível e específico, que permita a identificação de doentes em alto risco e a ativação de medidas diagnósticas e preventivas, com resultados na diminuição da morbimortalidade CV associada à AR.

Ainda que com a limitação de uma amostra populacional reduzida e com um reduzido número de doentes com evento CV registado, este estudo apresenta informações relevantes para conhecer as características clínicas dos doentes com alto risco CV e para, no futuro e seguindo as recomendações da EULAR, implementar medidas de prevenção nos oito doentes identificados pelo mSCORE. Uma dessas medidas é a ecografia carotídea que pretende investigar a presença de aterosclerose assintomática que tem prevalência aumentada nos doentes com AR. (8,23)

Entre os estudos comparativos de escalas de avaliação do risco CV, como o de Arts *et al.* (19), a grande maioria estabelece comparação entre um pequeno número de modelos pelo que este trabalho, ao comparar cinco calculadoras, é uma importante ferramenta para obter uma visão mais geral do estado da arte. Para além disso, é um estudo numa coorte portuguesa que permite perceber até que ponto os resultados obtidos noutros países são sobreponíveis nos doentes portugueses com AR.

6. Referências

1. Sparks JA. In the Clinic® rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1-15.
2. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2018;45(2):237-55.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010, 376:1094-1108.
4. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional Contra As Doenças Reumáticas. In: Divisão de Doenças Genéticas CeG. Lisboa: DGS; 2005. p. 53-57.
5. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open.* 2016;2(1).
6. Gonzalez-Martin C, Grande Morais S, Pertega-Diaz S, Seoane-Pillado T, Balboa-Barreiro V, Veiga-Seijo R, et al. Concordance between the Different Cardiovascular Risk Scores in People with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Arthritis. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019.
7. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86-101.
8. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28.
9. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2008;59(12):1690-7.
10. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):447-59.
11. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2(1):1-14.
12. Kitas GD, Gabrie SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: State of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8-14.
13. Bonek K, Głuszko P. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis - Controversies and the new approach. *Reumatologia.* 2016;54(3):128-35.

14. Campos OAM de, Nazário NO, Fialho SC de MS, Fialho GL, Oliveira FJS de, Castro GRW de, et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatóide utilizando o índice SCORE. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56(2):138-44.
15. Purcarea A, Sovaila S, Gheorghe A, Udrea G, Stoica V. Cardiovascular disease risk scores in the current practice: which to use in rheumatoid arthritis? *J Med Life.* 2014;7(4):461-7.
16. Fausto S, Marina C, Marco DC, Marika T, Valentina L, Andrea B, et al. The expanded risk score in rheumatoid arthritis (ERS-RA): Performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthrit. *Swiss Med Wkly.* 2018;148(33-34).
17. Ljung L, Ueda P, Liao KP, Greenberg JD, Etzel CJ, Solomon DH, et al. Performance of the Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis in a geographically distant National Register-based cohort: An external validation. *RMD Open.* 2018;4(2):1-10.
18. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cardenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, Serna-Peña G, et al. Assessment of six cardiovascular risk calculators in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis according to the EULAR 2015/2016 recommendations for cardiovascular risk management. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1387-93.
19. Arts EEA, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):668-74.
20. Barton B, Peat J. *Medical Statistics A Guide To SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal* 2o ed. Oxford, UK: John Wile & Sons Ltd; 2014. 392 p. 24-51; 249-286; 331-349.
21. Direção Geral da Saúde. Avaliação do risco cardiovascular SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). Norma nº 005/2013.
22. Oyama JI, Node K. Rheumatoid arthritis and vascular failure - rheumatoid arthritis is a risk factor for cardiovascular disease-. *Intern Med.* 2019;58(10):1373-4.
23. Soeiro ADM, Haddad M, De Almeida MCF, Ruppert AD, Serrano C V. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: What is known about this relationship and what can currently be done for affected patients? *Rev Port Cardiol.* 2012;31(3):225-32.
24. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. *Medicina* 2019; 55, 249.
25. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2019;57(1):27-36.

26. Liao, KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med.* 2017 February;27(2): 136-140
27. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2).
28. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev.* 2019;18(7):679-90.
29. Semb AG, Rollefstad S, Van Riel P, Kitas GD, Matteson EL, Gabriel SE. Cardiovascular disease assessment in rheumatoid arthritis: A guide to translating knowledge of cardiovascular risk into clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1284-9.
30. Wagan A, Mahmud T, Rasheed A, Zafar Z, Rehman A ur, Ali A. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Sci Basis Healthc Arthritis.* 2016;(3):534-8.
31. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PLCM, Karpouzas G, Dessein PH, et al. Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: A validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatol (United Kingdom).* 2017;56(7):1102-10.
32. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh CH. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176291.

7. Anexos

7.1 Anexo 1 - Requerimento Comissão de ética



Hospital Sousa Martins

A/C Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração

C/C: Exmo. Presidente da Comissão de ética

Avenida Rainha Dona Amélia

6300-035 Guarda

Assunto: Pedido de autorização para realização do estudo “Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de Artrite Reumatoide num hospital distrital: Estudo transversal”.

Eu, Daniela Inácio Ribeiro, aluna nº 33519 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, venho por este meio requerer a V. Exa. parecer para realização do estudo referido em epígrafe, tendo por finalidade a obtenção do grau de mestre, sob orientação da Dra. Joana Ferreira, Reumatologista no Hospital Sousa Martins e docente na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, e sob coorientação da Dra. Cláudia Vaz, Reumatologista no Hospital Sousa Martins e docente na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Para o efeito acima pretendido, anexo síntese do projeto, declarando sob compromisso de honra respeitar o direito de privacidade no que concerne a dados e factos cujo conhecimento lhe advenham da realização do estudo, assumindo que todas as informações e documentos a que tenha acesso são de natureza estritamente confidencial, pelo que não fará uso dessas informações, nem as revelará a terceiros. Os dados serão unicamente utilizados para fins de investigação e de forma anónima.

Declaro ainda ter conhecimento que a Unidade Local de Saúde da Guarda é proprietária de quaisquer dados, documentos, conhecimento, informação ou qualquer outra propriedade intelectual que me seja fornecida para realização do estudo suprarreferido.

Do resultado do estudo, assistir-me-á o direito à publicação do mesmo, comprometendo-me a entregar na Unidade Local de Saúde da Guarda um exemplar do resultado final.

Pede deferimento,

Covilhã, Outubro de 2019

Daniela Inácio Ribeiro

(a33519@fcsaude.ubi.pt)

7.2 Anexo 2 - Consentimento Informado

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO de acordo com a Declaração de Helsinquia¹ e a Convenção de Oviedo²

Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorreto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.

Título do estudo: Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de Artrite Reumatoide num hospital distrital: Estudo transversal.

Enquadramento: Este trabalho surge no âmbito da Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina da aluna Daniela Inácio Ribeiro. O estudo será orientado pela Dra. Joana Ferreira e pela Dra. Cláudia Vaz e os seus resultados apresentados na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior em 2020.

Explicação do estudo: Neste estudo pretendemos analisar qual a escala que melhor avalia o risco de um doente com Artrite Reumatoide vir a desenvolver doença cardíaca. Desta forma pretende-se que, tal como recomendado, os doentes com AR sejam frequentemente avaliados e tratados precocemente e de forma individualizada com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de complicações cardiovasculares.

Ao participar neste estudo autorizará o levantamento de dados do seu processo clínico, nomeadamente: idade, sexo, índice de massa corporal (peso e altura), tabagismo, história de hipertensão arterial (PAS, PAD) e de dislipidemia (CT, HDL, LDL e TG), história de diabetes mellitus, duração da doença, valor de fator reumatoide, valor de anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico, CDAI, M-HAQ-DI, EVA, DAS28 na última consulta, manifestações extra-articulares, história prévia de eventos cardiovasculares, medicação modificadora da doença e relacionada com fatores clássicos de risco cardiovascular. Caso tais informações não se encontrem no seu processo clínico ser-lhe-ão questionadas, pessoalmente ou via telefónica, pelos investigadores.

Condições: A participação neste estudo é de carácter voluntário podendo recusar-se a participar, sem que tal tenha consequências para si. Este estudo recebeu parecer positivo da Comissão de Ética do Hospital Sousa Martins.

Confidencialidade e anonimato: Todos os dados recolhidos serão confidenciais e de uso exclusivo para o presente estudo, garantindo-se o anonimato.

Identificação dos investigadores: Daniela Inácio Ribeiro, estudante da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a33519@fcsaude.ubi.pt; Dra. Joana Ferreira, Reumatologista do Hospital Sousa Martins; Dra. Cláudia Vaz, Reumatologista do Hospital Sousa Martins.

Agradecemos a sua colaboração,

Assinaturas: _____

1

1. http://www.arsnorte.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2018/01/Declaracao_Helsingquia_2008.pdf
2. <https://dire.pt/applicacion/dlr/pdf1sdlp/2001/01/002A00/00140036.pdf>

~o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o~

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina/m. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ___ / ___ / ____

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE
Nome: _____
BI/CC nº _____ Data de validade: ___ / ___ / ____
Grau de parentesco ou tipo de representação: _____
ASSINATURA: _____

ESTE DOCUMENTO É COMPOSTO DE 2 PÁGINA/S E FEITO EM DUPLICADO: UMA VIA PARA O/A INVESTIGADOR/A, OUTRA PARA A PESSOA QUE CONSENTE

7.3 Anexo 3 - Consentimento informado da plataforma reuma.pt



Registo Nacional de Doentes Reumáticos
Rheumatic Diseases Portuguese Register



Consentimento Informado

Este documento pretende fornecer-lhe a informação essencial de que depende o seu acordo para a participação voluntária no Registo Nacional de Doentes Reumáticos, Reuma.pt.

O presente documento é um requisito necessário para essa participação. Pede-se que o leia, coloque as suas dúvidas a quem lho apresenta e, se quiser participar, assinie o documento. Leve o tempo que entender necessário para examiná-lo.

QUAL É O OBJECTIVO DO REGISTO NACIONAL DE DOENTES REUMÁTICOS?

As pessoas com doenças reumáticas, sobretudo com doenças reumáticas inflamatórias (como por exemplo a artrite reumatóide, as espondilartrites, a artrite psoriática, o lúpus eritematoso sistémico e as vasculites, entre outras), exigem um cuidado e vigilância médica particulares.

Para este efeito, a informação que presta ao seu médico é muito importante. A Sociedade Portuguesa de Reumatologia, em ligação com o(s) reumatologista(s) que o assiste(m), irá promover estudos científicos para conhecer aprofundadamente o estado de saúde e a evolução dos doentes com doenças reumáticas. Não terá nenhum benefício direto por participar neste registo, mas os resultados destes estudos serão fundamentais para os médicos que cuidam destas doenças, e também para os doentes que delas padecem, sendo este o fundamento jurídico da recolha e tratamento de dados.

Este registo encontra-se aprovado pela Comissão Nacional de Protecção de Dados e pela Comissão de Ética deste hospital.

O QUE IMPLICA PARA MIM A PARTICIPAÇÃO NESTE REGISTO?

Com o seu consentimento estará a dar autorização ao seu médico para fornecer dados clínicos respeitantes a si, ao seu estado de saúde e aos tratamentos que está a fazer. Os dados recolhidos no Reuma.pt incluem o género, idade, raça, escolaridade, profissão, consumo de álcool, tabaco, peso e altura, patologias concomitantes, características da sua doença, exames laboratoriais e de imagem, terapêutica, atividade da doença, questionários de qualidade de vida, rastreio de tuberculose, vacinas, problemas clínicos, efeitos adversos. As suas informações pessoais e de saúde serão identificadas por meio de um número de código único. Só os seus dados codificados poderão ser utilizados para estudos clínicos e não incluirão informação que o possa identificar. Os dados pessoais serão conservados pelo prazo de até 10 anos após conclusão dos respetivos estudos clínicos. Tem o direito de solicitar junto da Sociedade Portuguesa de Reumatologia o acesso aos seus dados pessoais, bem como a sua retificação, a limitação do seu tratamento, o seu apagamento e a sua portabilidade.

Estes dados são anónimos e confidenciais, não o identificam e não serão analisados individualmente, mas agrupados com os dados de pessoas com doenças reumáticas a nível nacional. O tratamento de dados fica limitado aos fins para que os mesmos foram recolhidos. Os destinatários dos dados recolhidos são os profissionais de saúde.

Caso concorde em participar, poderá, em qualquer altura, mudar de opinião e decidir não participar, retirando o seu consentimento sem comprometer a licitude do tratamento efetuado com base no consentimento previamente dado. Nesse caso, os seus dados não serão utilizados para mais estudos.

A sua decisão de participar ou não no estudo, não influenciará a relação habitual que tem com o seu médico, nem acarretará alterações no acesso ao tratamento e seguimento médicos.

Desempenho de algoritmos preditores de eventos cardiovasculares numa coorte portuguesa de artrite reumatóide num hospital distrital: estudo transversal

Se subsistirem algumas dúvidas ou forem necessários esclarecimentos suplementares previamente à sua participação, **deverá** contactar a entidade responsável pelo tratamento dos dados, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, cujos contactos são os seguintes: *Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Av. de Berlim, 33-B, 1800-033 Lisboa, Tel.: (+351) 213 534 395, Telex.: (+351) 913 108 063, e-mail: info@spreumatologia.pt*.

Poderá ainda exercer o seu direito de apresentar reclamação à Comissão Nacional de Proteção de Dados.

Nome do Participante:	_____
Nome do médico que obteve o consentimento informado:	_____
Número da cédula profissional:	_____
Data de obtenção:	__/__/____
Compreendi o que me foi exposto e esclareci as minhas dúvidas.	
Autorizo o registo dos meus dados clínicos no Reuma.pt.	<input type="checkbox"/> Sim, autorizo <input type="checkbox"/> Não autorizo
Autorizo que todos os dados clínicos na posse deste serviço de reumatologia sejam utilizados para fins de investigação clínica.	<input type="checkbox"/> Sim, autorizo <input type="checkbox"/> Não autorizo

(Assinatura legível do responsável pela inclusão)

(Assinatura do próprio participante)

Nome de testemunha: _____
(Nome completo de testemunha, caso o doente não possa assinar)

(Assinatura de testemunha)

Sugerimos-lhe que conserve esta cópia do documento, ficando a outra cópia na posse da instituição. A instituição deverá importar o documento digitalizado para o Reuma.pt ou enviá-lo para reuma.pt@spreumatologia.pt. Os dados não poderão ser utilizados sem que este consentimento informado esteja assinado.

7.4 Anexo 4 - Certificado de Participação e Prémio das XXVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia



CERTIFICADO

Certifica-se que o trabalho "**RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: JÁ TEMOS UM INSTRUMENTO SENSÍVEL E ESPECÍFICO?**", submetido por **Daniela Ribeiro¹, Filipe Cunha Santos², Cláudia Vaz³, Luís Matos⁴, Joana Ferreira³** (¹Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, ²Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda, ³Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior ; Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda, ⁴Serviço de Nutrição da Unidade Local de Saúde da Guarda), foi apresentado nas XXVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia sob a forma de **Comunicação Livre**.

DINA MEDEIROS
PRESIDENTE DAS JORNADAS

ORGANIZAÇÃO
INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA



CERTIFICADO

Comunicação Oral 1º Prémio

CL 08 - RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: JÁ TEMOS UM INSTRUMENTO SENSÍVEL E ESPECÍFICO?
Daniela Ribeiro¹; Filipe Cunha Santos²; Cláudia Vaz³; Luís Matos⁴; Joana Ferreira³

¹Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior; ²Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda; ³Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior ; Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda; ⁴Serviço de Nutrição da Unidade Local de Saúde da Guarda

DINA MEDEIROS
Presidente das Jornadas

ORGANIZAÇÃO
INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA

7.5 Anexo 5 - Publicação na revista das XXVII Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

COMUNICAÇÕES LIVRES

CL 08 - RISCO CARDIOVASCULAR NA ARTRITE REUMATOIDE: JÁ TEMOS UM INSTRUMENTO SENSÍVEL E ESPECÍFICO?

Daniela Ribeiro¹; Filipe Cunha Santos²; Cláudia Vaz³; Luis Matos⁴; Joana Ferreira³

1. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
2. Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda
3. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior; Serviço de Reumatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda
4. Serviço de Nutrição da Unidade Local de Saúde da Guarda

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença reumática, inflamatória, sistémica em que há um encurtamento da esperança média de vida de cerca de 3 a 10 anos quando comparada com a população em geral. Este acréscimo de mortalidade deve-se a patologia cardiovascular. Torna-se por isso emergente avaliar o risco cardiovascular (CV) e modificar os fatores de risco destes doentes. As recomendações nacionais e internacionais não são consensuais quanto à forma como avaliar estes riscos e vários scores já foram propostos, desde os clássicos usados na população geral, aos adaptados para a AR, que tentam ter em conta a inflamação como fator de risco independente.

Objectivo: Determinar a sensibilidade e especificidade dos vários modelos usados na avaliação do risco cardiovascular em doentes com Artrite Reumatóide (AR) e a sua capacidade discriminativa.

Material e métodos: Estudo observacional transversal de doentes consecutivos entre os 40 e os 65 anos que cumpriam critérios de classificação ACR/EULAR 2010 de AR. Foram excluídos doentes com história de eventos CV anteriores ao diagnóstico de AR. Foram registados dados sociodemográficos, duração da doença, fator reumatóide, anticorpos anti-peptídeo citrulinado anticíclico, manifestações extra-articulares, fatores de risco CV clássicos (histórico de tabagismo, hipertensão, dislipidémia e diabetes mellitus) e fatores de risco associados a AR, assim como história de eventos CV. Foram calculados, para cada indivíduo, 5 índi-

ces de risco CV (SCORE clássico, SCORE modificado segundo recomendações da EULAR, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), Framingham score e o Framingham adaptado à artrite reumatóide) e calculada a sua sensibilidade e especificidade para identificar os eventos CV.

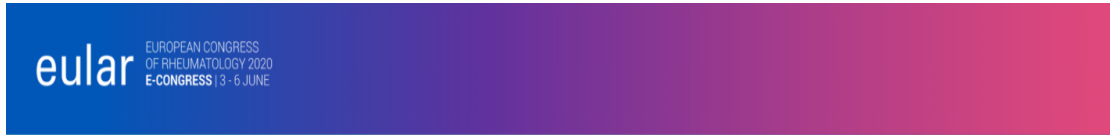
Resultados: Dos 258 doentes seguidos em consulta 111 estão no intervalo de idades de aplicação dos scores cardiovasculares. Destes, 4 foram excluídos por doença cardiovascular prévia ao diagnóstico de AR. Dos 107 doentes, 78% são mulheres, a idade média é de $55,97 \pm 6,78$ e o IMC médio de $26,44 \pm 4,43$ Kg/m². A capacidade discriminativa dos 5 modelos de risco CV foi comparada através de curvas ROC e todas mostraram bons resultados com áreas sob a curva entre 0,73 e 0,88.

O índice SCORE, recomendado nas normas de orientação portuguesas, não foi capaz de prever qualquer evento cardiovascular, pelo que não foi possível calcular a sua sensibilidade. Apresentou, no entanto, elevada especificidade (94%). Os restantes índices de risco cardiovascular apresentaram respetivamente as seguintes sensibilidades e especificidades: mSCORE 63%, 88%; ACC/AHA 88%, 84%; Framingham 63%, 88%; Framingham AR 88%, 76%.

Discussão/Conclusões: Perante os resultados obtidos, percebemos que as 5 escalas testadas neste estudo têm relativa capacidade discriminativa, o que lhes permite fazer uma boa distinção entre doentes em risco de sofrer eventos cardiovasculares e doentes que apresentam baixo risco. Já em relação à especificidade e sensibilidade das escalas em questão, o índice SCORE não identificou qualquer evento cardiovascular o que, tendo em conta que é usado na prática clínica, poderá colocar em causa a sua capacidade de avaliar o risco cardiovascular destes doentes e reforça a importância de desenvolver escalas de risco adaptadas à AR. A escala com melhores índices de sensibilidade e especificidade foi a ACC/AHA, um modelo bastante restrito, que não inclui a AR como fator independente. Analisando a evolução da especificidade e sensibilidade quando se aplica o critério de correção recomendado pela EULAR, como nos casos do mSCORE e do Framingham AR, há uma melhoria da sensibilidade, no entanto a especificidade diminuiu.

Em conclusão, é de extrema importância a avaliação do risco cardiovascular e, idealmente, este controlo deveria ser fácil e eficaz, no entanto, ainda não existe um modelo ideal que seja tanto sensível como específico e facilmente aplicável em contexto clínico.

7.6 Anexo 6 - Aceitação de poster no EULAR *congress* 2020 com publicação no suplemento do “*Annals Rheumatic Diseases ARD*”



On behalf of the EULAR Scientific Programme Committee, we have great pleasure to inform you that the following abstract has been accepted for **POSTER** presentation:

Submission N°: **6128**

Title: **CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DO WE ALREADY HAVE A SENSITIVE AND SPECIFIC INSTRUMENT?**

Your abstract has been renumbered and the new programme number is:

THU0147

With regards to the process of presenting your abstract, we will contact you again in a couple of weeks. Thank you very much for your understanding.

Abstract publication

In addition, your abstract will be published in the electronic "Abstract Book" which is an official supplement to the "Annals of Rheumatic Diseases ARD". This will be in form of a PDF, available through the EULAR Congress Website.

The abstract will also have an official citation; it will be listed in ISI and in the EULAR Abstract Archive, with title, author(s) and full abstract text.