

**Estudo comparativo de fatores de risco cardiovascular e risco cardiovascular em 4 doenças do tecido conjuntivo: Artrite Reumatóide, Esclerose Sistémica, Lúpus Eritematoso Sistémico e Síndrome de Sjögren Primário.**

**Maria Beatriz Caridade Batista**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado integrado)

Orientador: Dra. Joana Fonseca Ferreira

Co-orientador: Dra. Sara Paiva Dinis

**março de 2023**

**Folha em branco**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Maria Beatriz Caridade Batista que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39374 de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 31/03/2023

Beatriz Batista

**Folha em branco**

**Folha em branco**

# Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Joana Ferreira por me ter aceite como sua orientanda, por abdicar de horas com a sua família e de noites de sono para me ajudar, pelos ensinamentos, paciência e ajuda incansável na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais, por sempre acreditarem em mim, por todas as oportunidades que me proporcionaram e sacrifícios que fizeram, pela educação, pelo amor e apoio incondicional que moldaram a minha personalidade e sem os quais nada deste percurso seria possível.

Aos meus irmãos, companheiros da vida, que estão sempre prontos a ajudar. Ao meu irmão Afonso pela transmissão do seu conhecimento que muito ajudou na composição deste trabalho. E à minha irmã Catarina pela sua preocupação constante com o meu bem-estar.

Ao Guilherme, pelo amor e apoio constante, pela tranquilização nos momentos de stress, pela paciência para as horas intermináveis de trabalho, por nunca me deixar desistir e por me fazer ser melhor.

Aos meus amigos, por tornarem este caminho mais leve e fazerem-no parecer mais curto, pelos bons momentos, pelos desabafos e por todas as memórias que construímos e para sempre recordarei.

.

**Folha em branco**

**Folha em branco**

# Resumo

**Introdução:** As doenças reumáticas inflamatórias estão associadas a maior risco cardiovascular o que motivou a criação de recomendações pela European League against Rheumatism para avaliação deste risco nos doentes com Artrite Reumatóide, Espondilartrites e Artrite Psoriática em 2010 (e respetiva atualização em 2016). A literatura tem mostrado um aumento do risco cardiovascular noutras doenças reumáticas e mais recentemente, em 2021, a European League against Rheumatism fez recomendações para a gestão do risco cardiovascular em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico, Esclerose Sistémica e Síndrome de Sjögren primário. O risco cardiovascular mais elevado nestes doentes não parece ser explicado apenas pelo aumento da prevalência de fatores de risco tradicionais, mas estar associado a inflamação crónica subjacente e à exposição a anti-inflamatórios e glucocorticóides.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de fatores de risco cardiovascular nas doenças do tecido conjuntivo (Lúpus Eritematoso Sistémico, Esclerose Sistémica e Síndrome de Sjögren primário). Calcular o risco cardiovascular e comparar esse risco cardiovascular em doentes com Artrite Reumatóide comparativamente aos das outras doenças do tecido conjuntivo, usando Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) para países de baixo risco, como recomendado pela European League against Rheumatism.

**Material e métodos:** Numa primeira fase foi feito um estudo observacional, transversal e retrospectivo de doentes consecutivos, com o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico, Esclerose Sistémica e Síndrome de Sjögren Primário acompanhados na consulta de Reumatologia de um hospital terciário com pelo menos uma consulta entre 1 de outubro de 2021 e 1 de outubro de 2022. Os registos clínicos desses doentes, incluídos no Reuma.pt, foram consultados e as seguintes variáveis foram colhidas: idade, sexo, tabagismo, colesterol total, tensão arterial sistólica, história de Diabetes Mellitus e história prévia de eventos cardiovasculares. O risco cardiovascular individual foi calculado usando o SCORE. Foi considerado risco cardiovascular muito elevado quando o SCORE  $\geq 10\%$ , alto risco quando o SCORE  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$ , risco moderado se SCORE entre  $\geq 1\%$  e  $< 5\%$  e baixo risco se SCORE  $< 1\%$ . Posteriormente, foi realizado um estudo caso controlo da população de doentes com Doenças do Tecido Conjuntivo em comparação com um controlo com Artrite Reumatoide do sexo feminino. Os doentes foram emparelhados para a idade, numa proporção de 1 para 1. Fatores de

risco cardiovascular foram colhidos e o risco cardiovascular foi calculado como descrito acima. Por fim foram comparados ambos os grupos.

**Resultados:** Dos 93 doentes acompanhados no Serviço de Reumatologia com Doenças do Tecido Conjuntivo, 49 foram excluídos por não estar na faixa etária de aplicação desta calculadora cardiovascular (40-65 anos). 3 foram excluídos por já terem tido um evento cardiovascular (2 enfartes miocárdio e uma tromboembolia pulmonar; nestes só um dos doentes era ex-fumador, e não foram identificados outros fatores de risco cardiovascular). 8 foram excluídos por serem do sexo masculino. 33 doentes foram incluídos no estudo: 19 doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico, 8 com Síndrome de Sjögren e 6 com Esclerose Sistémica com idade média de 52,8 ( $\pm$  7,03) anos, tensão arterial sistólica média de 127,27 mmHg ( $\pm$ 15,73%) e colesterol total médio de 181,36 ( $\pm$ 35,93). Quanto aos hábitos tabágicos 3% são fumadores e 3% têm diabetes.

O SCORE foi calculado e 19 doentes dos casos apresentaram baixo risco cardiovascular (12 de Lúpus Eritematoso Sistémico, 3 com Síndrome de Sjögren e 4 com Esclerose Sistémica), 12 apresentam risco moderado (5 de Lúpus Eritematoso Sistémico, 5 com Síndrome de Sjögren e 2 com Esclerose Sistémica) e 2 alto risco sendo ambos doentes de Lúpus Eritematoso Sistémico. Quanto aos controlos 24 doentes apresentavam risco baixo e 9 risco moderado. Nenhum controlo tinha risco alto ou muito alto.

**Conclusão:** O nosso estudo aponta para risco baixo a moderado nesta população entre os 40 e os 65 anos. No entanto 3 doentes, desta faixa etária, já tinham sofrido eventos cardiovasculares e apenas uma das doentes era ex-fumadora, não existindo outros fatores de risco, o que relembra que nestas doenças o componente inflamatório pode contribuir para um aumento do risco inflamatório, que geralmente não é incluído nos scores de avaliação de risco cardiovascular. Para além disso, o grupo de controlos não apresentou um maior risco cardiovascular como seria de esperar. Assim concluímos que devem ser procurados outros fatores de risco específicos destas doenças e desenvolvidas novas formas de avaliar o risco de forma a melhor gerir este risco e a prevenir a mortalidade por causas cardiovasculares nestes doentes.

## **Palavras-chave**

Risco cardiovascular;Artrite Reumatóide;Esclerose Sistémica;Lúpus Eritematoso Sistémico;Síndrome de Sjögren Primário

**Folha em branco**

# Abstract

**Introduction:** Inflammatory rheumatic diseases are associated with increased cardiovascular risk. In 2010 recommendations to assess and manage cardiovascular risk were made by the European League Against Rheumatism in patients with rheumatoid arthritis, spondylarthritis, and psoriatic arthritis (and an update was made in 2016). The literature has shown an increased cardiovascular risk in other rheumatic diseases and more recently, in 2021, European League Against Rheumatism made new recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and primary Sjögren's Syndrome. The higher cardiovascular risk in these patients does not seem to be explained only by the increased prevalence of traditional risk factors, but can also be associated with underlying chronic inflammation and exposure to anti-inflammatories and glucocorticoids.

**Objectives:** To assess the prevalence of cardiovascular risk factors in connective tissue diseases (Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and primary Sjögren's Syndrome). To calculate cardiovascular risk and compare this cardiovascular risk in patients with Rheumatoid Arthritis to those with other connective tissue diseases, using Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) for low-risk countries, as recommended by the European League Against Rheumatism.

**Material and methods:** In the first phase, an observational, cross-sectional, and retrospective study was carried out on consecutive patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Primary Sjögren's Syndrome followed by the Rheumatology consultation of a tertiary hospital with at least one appointment between October 1, 2021, and October 1, 2022. Clinical records, including in Reuma.pt, were reviewed and the following variables were collected: age, sex, smoking, total cholesterol, systolic blood pressure, history of Diabetes Mellitus, and previous history of cardiovascular events. Individual cardiovascular risk was calculated using the SCORE. Very high cardiovascular risk was considered when SCORE  $\geq 10\%$ , high risk when SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$ , moderate risk if SCORE between  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$ , and low risk if SCORE  $< 1\%$ . Subsequently, a case-control study of the population of patients with Connective Tissue Diseases was carried out compared to a female control with rheumatoid arthritis. Patients were matched for age in a 1:1 ratio. Cardiovascular risk factors were collected and cardiovascular risk was calculated as described above. Finally, both groups were compared.

**Results:** Of the 93 patients followed up at the Rheumatology Service with connective tissue diseases, 49 were excluded for not being in the age range for this cardiovascular calculator (40-65 years). 3 were excluded because they had already had a cardiovascular event (2 myocardial infarctions and one pulmonary thromboembolism; in these, only one of the patients was a former smoker, and no other cardiovascular risk factors were identified). 8 were excluded because they were male. 33 patients were included in the study: 19 patients with Systemic Lupus Erythematosus, 8 with Sjögren's Syndrome, and 6 with Systemic Sclerosis with a mean age of 52.8 ( $\pm$  7.03) years, mean systolic blood pressure of 127.27 mmHg ( $\pm$  15.73%) and mean total cholesterol of 181.36 ( $\pm$ 35.93). 3% are smokers and 3% have diabetes.

SCORE was calculated and 19 patients of the cases had low cardiovascular risk (12 of Systemic Lupus Erythematosus, 3 with Sjögren's Syndrome, and 4 with Systemic Sclerosis), 12 had moderate risk (5 of Systemic Lupus Erythematosus, 5 with Sjögren's Syndrome and 2 with Systemic Sclerosis) and 2 high risks being both patients with Systemic Lupus Erythematosus. As for the controls, 24 patients were at low risk and 9 at moderate risk. No controls were high or very high risk.

**Conclusion:** Our study points to a low to moderate risk in this population between 40 and 65 years old. However, 3 patients in this age group had already suffered cardiovascular events and only one of the patients was a former smoker, with no other risk factors, which reminds us that in these diseases the inflammatory component can contribute to an increase in the inflammatory risk, which it is generally not included in cardiovascular risk assessment scores. Furthermore, the control group did not show an increased cardiovascular risk as expected. Therefore, we conclude that other risk factors specific to these diseases should be sought and new ways of assessing risk should be developed to manage this risk better and prevent mortality from cardiovascular causes in these patients.

## Keywords

Cardiovascular risk; Rheumatoid Arthritis; Systemic Sclerosis; Systemic Lupus Erythematosus; Primary Sjögren's Syndrome;

**Folha em branco**

# Índice

Lista de Figuras .....	xix
Lista de Tabelas .....	xxi
Lista de Acrónimos.....	xxiii
1. Introdução.....	1
1.1. Hipóteses e Objetivos .....	2
1.1.1 Hipótese: .....	2
1.1.2. Objetivo Primário: .....	2
2. Metodologia .....	3
2.1 Tipo de Estudo: .....	3
2.2 Amostra: .....	3
2.2.1 Critérios de inclusão dos casos:.....	3
2.2.2. Critérios de Exclusão dos casos: .....	3
2.2.3. Critérios de inclusão dos controlos:.....	3
2.2.4 Critérios de exclusão dos controlos: .....	3
2.3 Variáveis em Estudo:.....	4
2.4. Procedimento: .....	5
2.5 Análise estatística: .....	6
3. Resultados:.....	7
3.1. Caracterização da amostra .....	7
3.1.1 Caracterização dos casos.....	7
3.1.2 Avaliação do risco cardiovascular .....	7
3.1.3. Caracterização dos controlos.....	8
3.1.4. Risco cardiovascular dos controlos .....	8
3.1.5. Comparação dos casos e controlos .....	8
4. Discussão: .....	11
4.1 Perspetivas futuras e conclusão: .....	12
Bibliografia:.....	13

Anexos.....	14
Anexo 1- Requerimento Comissão de ética.....	14
Anexo 2 – Consentimento informado.....	15
Anexo 3- Certificado de participação e apresentação nas XXX Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia .....	17

**Folha em branco**

# Lista de Figuras

Figura 1- Tabela do SCORE baseada no European Journal of Preventive Cardiology (9)	5
Figura 2 - Caracterização dos Casos .....	7
Figura 4 - Comparação do SCORE em doentes com AR e em doentes com DTC .....	9
Figura 5 - Comparação do SCORE entre os doentes com AR, LES, ES, SS.....	10

**Folha em branco**

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Comparação do RCV nos doentes de LES, ES, SJ .....	8
Tabela 2 - Comparação dos fatores de risco entre casos e controlos (teste Kruskal Wallis) .....	8
Tabela 3- Comparação dos fatores de risco entre casos (agrupados) e controlo (teste Mann -Whitney) .....	9
Tabela 4 - Comparação do SCORE (agrupado em baixo risco versus risco moderado, alto e muito alto) entre casos (agrupados) e controlo usando o teste $\chi^2$ .....	9

**Folha em branco**

# Lista de Acrónimos

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
ES	Esclerose Sistémica
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
SS	Síndrome de Sjögren
AR	Artrite Reumatóide
EULAR	European League against Rheumatism
RCV	Risco Cardiovascular
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
FRCV	Fatores de Risco Cardiovascular
DTC	Doenças do Tecido Conjuntivo
ECV	Eventos Cardiovasculares
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IL	Interleucina
PON1	Paraoxonase 1

**Folha em branco**

# 1. Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que se manifesta como uma poliartrite simétrica. Com a evolução da doença, com a manutenção da inflamação e mais frequentemente com a presença de autoanticorpos podem surgir manifestações extra articulares. Destacando-se vasculites, doença pulmonar intersticial, amiloidose, linfoma e doença cardiovascular, sendo esta última responsável por cerca de 39.6% da mortalidade em doentes com AR. (1,2)

Devido à elevada mortalidade nestes doentes por um maior risco cardiovascular (RCV), a *European League against Rheumatism* (EULAR) criou em 2010, e atualizou em 2016, recomendações para a gestão de doentes com AR, Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriática.(3) Dentro destas recomendações estariam orientações clínicas nas quais constam: O controlo da atividade da doença, a medição do RCV no mínimo a cada 5 anos usando o SCORE, uso do colesterol total e colesterol HDL no cálculo do RCV, adaptação do resultado do cálculo do RCV para doentes com AR através da multiplicação do risco obtido por 1.5, rastreio de aterosclerose nas artérias carótidas, recomendações de estilo de vida (dieta saudável, exercício regular e cessação tabágica) e ainda recomendações a nível de controlo farmacológico (nomeadamente ao nível de AINES e Corticosteroides).

Estas recomendações, vieram abrir portas a novos estudos que sugerem que outras patologias reumáticas também estariam associadas a um maior RCV, uma vez que também causam inflamação crónica e uma maior exposição a glucocorticoides. Assim em 2022, a EULAR lançou novas recomendações para a gestão do RCV em doentes com Gota, Vasculite, Esclerose Sistêmica (ES), Miosite, Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Síndrome de Sjögren (SS), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Síndrome Antifosfolípídica.(4)

Segundo estas orientações, no que diz respeito às doenças do tecido conjuntivo (DTC) a gestão dos fatores de risco cardiovascular (FRCV) e as ferramentas do cálculo do RCV seriam as mesmas que as da população geral, sendo recomendado o cálculo do RCV nos seis meses seguintes ao diagnóstico e o seguimento feito consoante o risco individual do paciente. Para além disso, foi também sugerido evitar beta bloqueantes em pacientes com ES e sugeridas algumas recomendações mais pormenorizadas no que diz respeito ao LES, nomeadamente um maior controlo tensional (com objetivo de tensões arteriais <130/80 mm Hg), uso em doentes com nefrite lúpica de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos recetores de angiotensina em pacientes com relação proteína/creatinina na urina > 500mg/g ou hipertensão arterial e em portadores de anticorpo anti fosfolípídico, considerar o tratamento profilático com aspirina, assim como controlo da atividade da doença e uso de corticoides em baixas doses.

Alguns estudos têm vindo a provar que as recomendações feitas pela EULAR para a AR se tem mostrado insuficientes, subestimando o verdadeiro risco cardiovascular nestes doentes. Mais concretamente, foi afirmado haver um aumento pouco significativo do SCORE ao usar o fator multiplicador, tendo apenas relevância clínica naqueles doentes que passam à categoria de alto risco, e deste modo, a ter indicação para tratamento.(5)

Relativamente às DTC e às recomendações emitidas pela EULAR em 2022, estas são tão recentes que ainda não existem dados que demonstrem a sua aplicabilidade na deteção e prevenção de eventos cardiovasculares nestes doentes. O que nos leva a questionar se as recomendações emitidas serão suficientes ou se poderão estar a subestimar o RCV nesta população.

## **1.1. Hipóteses e Objetivos**

### **1.1.1 Hipótese:**

O RCV nas DTC é moderado a alto.

O RCV em doentes com DTC é diferente do RCV nos doentes com AR.

### **1.1.2. Objetivo Primário:**

Avaliar a prevalência de fatores de risco CV nas DTC.

Calcular RCV nas DTC.

Comparar o RCV nas DTC com o RCV na AR.

## **2. Metodologia**

O protocolo de investigação foi redigido em outubro de 2022 e submetido à apreciação do Conselho de Administração e Comissão de Ética da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG). (Anexo 1)

### **2.1 Tipo de Estudo:**

1. Estudo observacional, transversal e retrospectivo de doentes consecutivos, com o diagnóstico de ES, LES e SS acompanhados na consulta de Reumatologia da ULSG com pelo menos uma consulta entre 1 de outubro de 2021 e 1 de outubro de 2022.

2. Estudo caso controlo, 1 para 1, de doentes do sexo feminino, emparelhados para a idade, com os casos a serem a população de doentes com DTC e os controlos doentes com AR.

### **2.2 Amostra:**

#### **2.2.1 Critérios de inclusão dos casos:**

- I. Doentes consecutivos seguidos na consulta de Reumatologia com o diagnóstico de ES, LES e SS na ULSG com pelo menos uma consulta entre 1 de outubro de 2021 e 1 de outubro de 2022;
- II. Doentes com idades entre os 40 e os 65 anos, faixa etária para aplicação do SCORE;
- III. Doentes que aceitaram participar no estudo e assinaram o consentimento informado da plataforma reuma.pt (Anexo 2)

#### **2.2.2. Critérios de Exclusão dos casos:**

- IV. História de eventos cardiovasculares (ECV) prévios.

#### **2.2.3. Critérios de inclusão dos controles:**

- V. Doentes seguidos na consulta de Reumatologia com o diagnóstico de AR, do sexo feminino, emparelhados para a idade (com mais ou menos 2 anos) selecionados de forma aleatória da base de dados da ULSG com pelo menos uma consulta entre 1 de outubro de 2021 e 1 de outubro de 2022;
- VI. Doentes na faixa etária entre os 40-65 anos de forma a aplicar o SCORE;
- VII. Doentes que aceitaram participar no estudo e assinaram o consentimento informado da plataforma reuma.pt (Anexo 2).

#### **2.2.4 Critérios de exclusão dos controles:**

- VIII. História de ECV prévios.

Inicialmente foi realizada uma recolha consecutiva da população alvo do estudo com LES, ES e com SS entre 40-65 anos.

Após seleção dos casos foram escolhidos controlos com a mesma idade (mais ou menos 2 anos) e do sexo feminino com o diagnóstico de AR seguidos na mesma consulta.

A recolha foi feita através da seleção aleatória dos doentes que cumpriam os critérios do estudo presentes na plataforma Reuma.pt.

### **2.3 Variáveis em Estudo:**

Os registos clínicos desses doentes, incluídos no Reuma.pt e no processo clínico, foram consultados e as seguintes variáveis foram colhidas:

- I. Idade;
- II. Sexo;
- III. Tabagismo;
- IV. História de Diabetes Mellitus;
- V. Pressão arterial sistólica;
- VI. Colesterol total;
- VII. Duração da doença;
- VIII. História prévia de eventos cardiovasculares;

As variáveis idade, sexo, colesterol total, pressão arterial sistólica, história de Diabetes Mellitus e eventos cardiovasculares prévios, foram usadas para calcular o RCV a 10 anos usando *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) para países de baixo risco, como recomendado pela EULAR. (Figura 1).

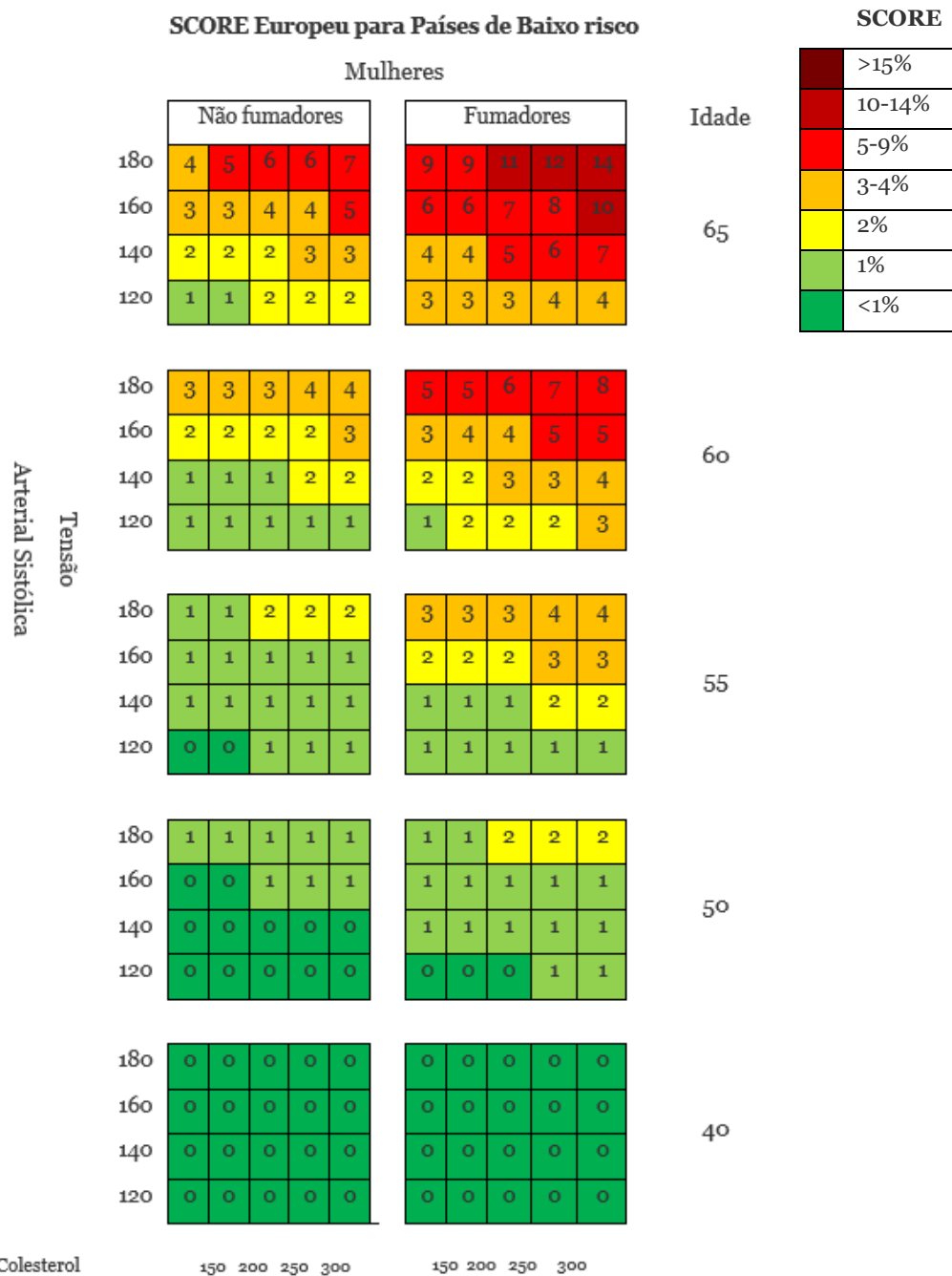


Figura 1- Tabela do SCORE baseada no European Journal of Preventive Cardiology (9)

## 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 o SCORE para os doentes de SS, LES, ES, e AR. Conforme as recomendações da EULAR. Foram usadas as seguintes variáveis: sexo, hábitos tabágicos, colesterol total e pressão arterial sistólica.

Considerou-se risco CV muito alto quando o SCORE foi  $\geq 10\%$ , alto risco quando o SCORE foi  $\geq 5\%$  e  $<10\%$ , risco moderado quando o SCORE foi  $\geq 1\%$  e  $<5\%$  e baixo risco quando o SCORE

foi <1%.

## **2.5 Análise estatística:**

Os dados foram analisados com recurso ao programa estatístico IBM SPSS®, versão 28.0.1.0. incluindo análise descritiva e inferencial.

A amostra foi agrupada por doenças e foi realizada uma análise descritiva. A análise descritiva das variáveis contínuas foi reportada como média  $\pm$  desvio padrão, se distribuída normalmente. A análise descritiva das variáveis categóricas foi reportada com frequências ou proporções. Realizaram-se testes não paramétricos para comparação de grupos: teste de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis para variáveis contínuas e teste qui-quadrado para variáveis categóricas, conforme apropriado.

Um gráfico de barras foi construído com proporções para variáveis categóricas e médias e medianas para variáveis contínuas.

## 3. Resultados:

### 3.1. Caracterização da amostra

#### 3.1.1 Caracterização dos casos

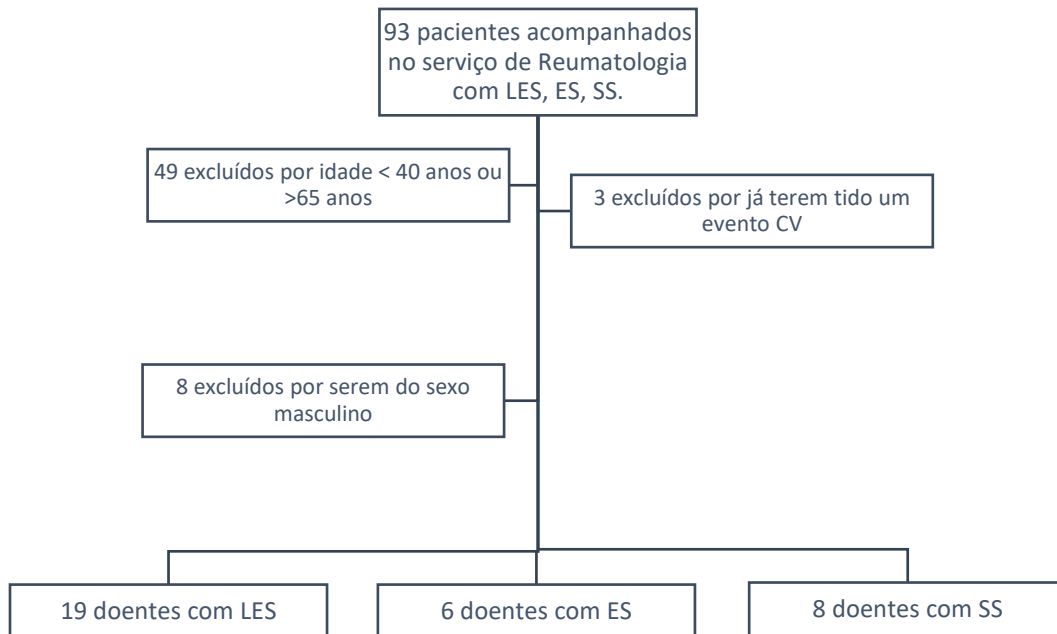


Figura 2 - Caracterização dos Casos

Foram inicialmente identificados 93 doentes consecutivos com SS, ES e LES, acompanhados no Serviço de Reumatologia da ULSG. Destes doentes obteve-se uma amostra de 33 doentes que cumpriam os critérios de seleção (19 com LES, 6 com ES, 8 com SS).

Três doentes foram excluídos por já terem tido ECV: 2 enfartes agudos do miocárdio e uma tromboembolia pulmonar, sendo que apenas um dos doentes era ex fumador e não se identificaram outros FRCV.

Relativamente às características sociodemográficas da amostra de casos, os doentes selecionados eram todos do sexo feminino e a idade teve como média os 52,8 anos ( $\pm 7,03$ ). De forma a calcular o SCORE, obtivemos a tensão arterial sistólica, com uma média de 127,27 mmHg ( $\pm 15,73\%$ ) e colesterol total, com uma média de 181,36 ( $\pm 35,93$ ). Quanto aos hábitos tabágicos 3% são fumadores e 3% tinham diabetes.

#### 3.1.2 Avaliação do risco cardiovascular

Neste estudo foi usada a ferramenta SCORE como recomendado pela EULAR para cálculo do RCV em doentes com DTC.

Através deste cálculo alocou-se os doentes em diferentes classes de risco: risco CV muito alto quando o SCORE foi  $\geq 10\%$ , alto risco quando o SCORE foi  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$ ,

risco moderado quando o SCORE foi  $\geq 1\%$  e  $<5\%$  e baixo risco quando o SCORE foi  $<1\%$ . (Resultados na Tabela 1).

<i>Risco CV</i>	<i>LES</i>	<i>ES</i>	<i>SJ</i>	<i>Total</i>
<i>Muito alto</i>	0	0	0	<b>0</b>
<i>Alto risco</i>	2	0	0	<b>2</b>
<i>Risco moderado</i>	5	2	5	<b>12</b>
<i>Baixo risco</i>	12	4	3	<b>19</b>
<b><i>Total</i></b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>33</b>

Tabela 1 - Comparação do RCV nos doentes de LES, ES, SJ

### 3.1.3. Caracterização dos controlos

Foram identificados 33 doentes AR, emparelhados para a idade. Tal como na amostra de casos, na amostra de controlos eram todos do sexo feminino.

Tinham a idade média de 52,39 anos ( $\pm 7,09$ ). A tensão arterial sistólica média foi de 130 mmHg ( $\pm 15,25\%$ ) e colesterol total de 192,97 ( $\pm 33,76$ ). Nos controlos não havia fumadores e 3% tinham diabetes.

### 3.1.4. Risco cardiovascular dos controlos

Neste estudo foi usada a ferramenta SCORE como recomendado pela EULAR para cálculo do RCV em doentes com AR.

Através deste cálculo alocou-se os doentes em diferentes classes de risco: risco CV muito alto quando o SCORE foi  $\geq 10\%$ , alto risco quando o SCORE foi  $\geq 5\%$  e  $<10\%$ , risco moderado quando o SCORE foi  $\geq 1\%$  e  $<5\%$  e baixo risco quando o SCORE foi  $<1\%$ .

Após o cálculo 24 doentes apresentavam risco baixo e 9 risco moderado. Nenhum controlo tinha risco alto ou muito alto.

### 3.1.5. Comparação dos casos e controlos

Neste estudo verificamos se haveria diferenças entre os fatores de risco entre as várias doenças descritas. (Resultados na Tabela 2,3 e 4 e nas figuras 4 e 5).

	<b>Doença</b>				<b>p</b>
	<b>LES</b>	<b>ES</b>	<b>SS</b>	<b>AR</b>	
Idade	53,53 ( $\pm 7,06$ )	50,00 ( $\pm 7,13$ )	53,13 ( $\pm 7,30$ )	52,39 ( $\pm 7,09$ )	0,741
Colesterol total	170,63 ( $\pm 28,30$ )	183,33 ( $\pm 29,41$ )	205,38 ( $\pm 47,42$ )	192,97 ( $\pm 33,76$ )	0,062
Tensão Arterial sistólica (média)	130,21 ( $\pm 13,20$ )	188,83 ( $\pm 16,31$ )	126,63 ( $\pm 20,19$ )	130,00 ( $\pm 15,25$ )	0,417

Tabela 2 - Comparação dos fatores de risco entre casos e controlos (teste Kruskal Wallis)

	Doença		
	AR	DTC	P
Idade	52,39 ( $\pm 7,09$ )	52,8 ( $\pm 7,03$ )	0,844
Colesterol total	192,97 ( $\pm 33,76$ )	181,36 ( $\pm 35,93$ )	0,130
Tensão arterial sistólica	130,00 ( $\pm 15,25$ )	127,27 mmHg ( $\pm 15,73\%$ )	0,437

Tabela 3- Comparação dos fatores de risco entre casos (agrupados) e controlo (teste Mann -Whitney)

	Doença			
	AR	DTC	total	P
Score <1%	24	19	43	0,196
Score $\geq$ 1%	9	14	23	
Total	33	33	66	

Tabela 4 - Comparação do SCORE (agrupado em baixo risco versus risco moderado, alto e muito alto) entre casos (agrupados) e controlo usando o teste  $\chi^2$

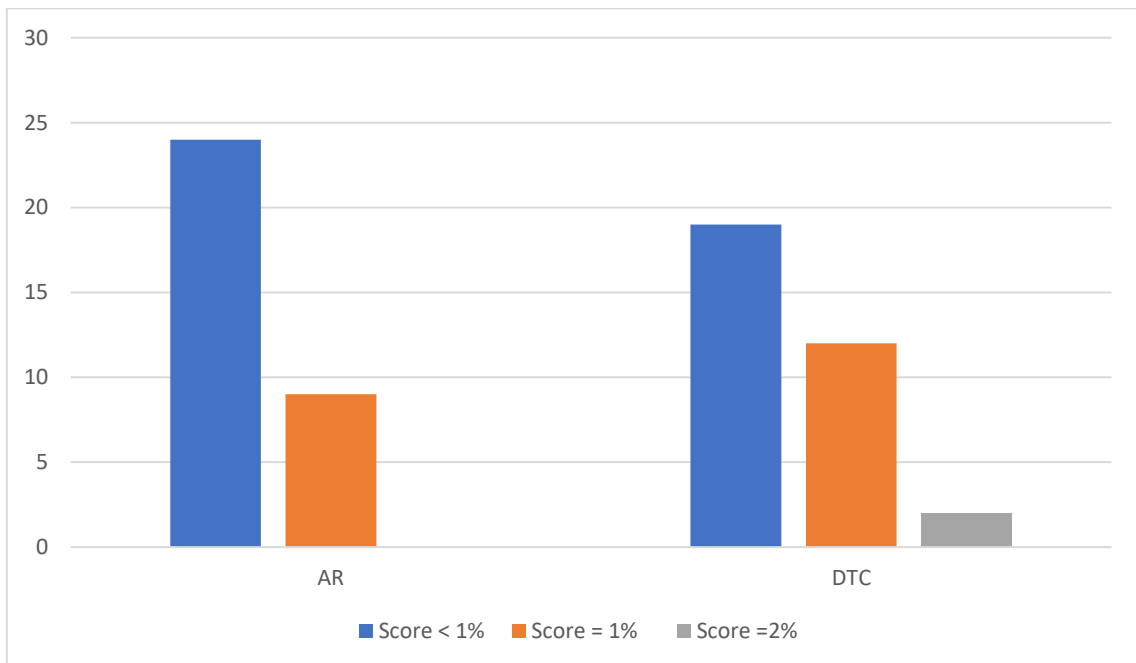


Figura 3 - Comparação do SCORE em doentes com AR e em doentes com DTC

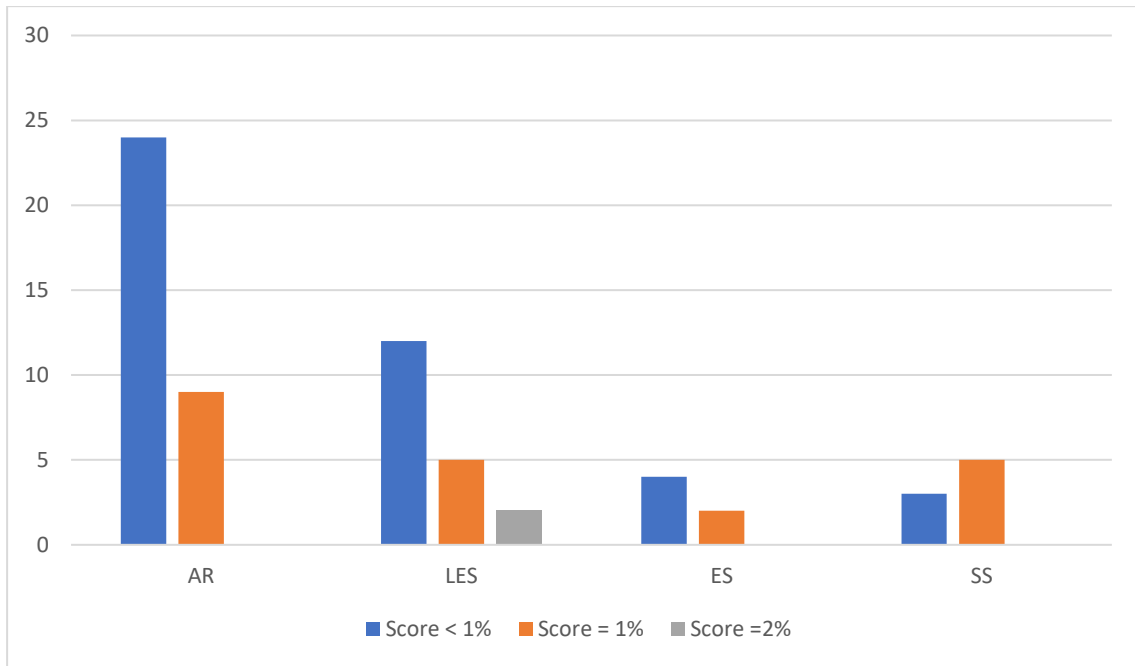


Figura 4 - Comparação do SCORE entre os doentes com AR, LES, ES, SS.

## 4. Discussão:

As doenças do tecido conjuntivo (AR, SS, ES, LES) têm vindo a aumentar a sua prevalência na população, sendo um motivo crescente de preocupação por terem atingimento sistémico e multiorgânica, com conseqüente aumento da mortalidade e morbidade, incluindo patologia cardiovascular. (6)

Neste contexto, foi objetivo deste estudo, avaliar o RCV nos doentes seguidos com estas patologias na ULSG, procurando verificar se existia um maior risco nesta população, como advertido pela EULAR, procurando seguir as suas recomendações no cálculo deste risco, através do uso da ferramenta SCORE.

Na ULSG os médicos assistentes já se encontram a seguir as recomendações da EULAR relativamente ao controlo dos FRCV tradicionais nestas patologias, o que, associado a uma boa adesão por parte dos doentes às medidas aplicadas, resulta numa amostra na qual os FRCV tradicionais se encontram controlados: Nos casos a tensão arterial sistólica média obtida foi de 127,27 mmHg ( $\pm 15,73\%$ ) e o colesterol total média de 181,36 ( $\pm 35,93$ ), havendo apenas um doente que mantinha hábitos tabágicos. Nos controlos a tensão arterial sistólica média foi de 130 mmHg ( $\pm 15,25\%$ ) e o colesterol total de 192,97 ( $\pm 33,76$ ), não havendo doentes fumadores. Assim, apesar do maior RCV teórico nestes doentes, através do SCORE, não conseguimos comprovar um maior RCV (do total da amostra apenas 2 doentes apresentaram alto risco, 12 risco médio e 19 baixo risco), nem fazer uma comparação que nos permita distinguir o verdadeiro risco existente entre as diferentes patologias do tecido conjuntivo.

Não obstante, apesar da atenção dos médicos assistentes e da boa adesão às medidas implementadas por parte dos doentes, foram excluídos deste estudo 3 doentes que já teriam tido eventos cardiovasculares. Assim, esta contradição poderá ser explicada pela limitação existente ao usar apenas FRCV tradicionais (tabagismo, tensão arterial sistólica, idade, sexo e colesterol total), no cálculo do SCORE. O que nos permite colocar em questão a necessidade de avaliar outros fatores de risco CV nesta população.

Existe já alguma literatura que apoia a avaliação de outros fatores de RCV nomeadamente na ES a medição da atividade das células T, auto-anticorpos (anti-centromero, anti-cardiolipina, anti- $\beta 2$ -glicoproteína-I e anti-LDL oxidado), medição das citocinas pró-inflamatórias (Interleucinas IL-2, IL-6), proteína C reativa, disfunção endotelial (7)

Para a SS aponta-se para a avaliação da produção de citocinas, auto-anticorpos e anti-LDL oxidado, assim como a inflamação crónica associada à doença. (6)

No LES, há evidência que apoia o uso de ressonância magnética cardíaca para deteção de alterações cardíacas em fases iniciais, o aumento do tecido adiposo visceral que se correlaciona com a calcificação da aorta, a medição de troponina T cardíaca para doentes com baixo RCV, de

granulócitos de baixa densidade, de anticorpos contra enzimas antioxidantes anti-PON1 e anti-HDL, assim como biomarcadores da apoptose e degradação tecidual. Devendo também ser avaliada a duração e atividade da doença, o envolvimento renal (nefrite lúpica), o uso de glicocorticoides e a presença de anticorpo-antifosfolípido. (8)

Não obstante, as recomendações da EULAR serem mais estritas no que diz respeito à AR, ao comparar as duas populações os resultados obtidos traduziram-se num maior RCV nas DTC, sendo de destacar entre elas o maior risco calculado no LES. Tendo em conta estes dados, a gestão do RCV nestas patologias deveria ter assim a mesma prioridade.

Uma das principais limitações do presente estudo é o tamanho da sua amostra, apenas 66 pacientes, que se justifica pela seleção de doentes ser de uma unidade de saúde local do interior do país onde a densidade populacional é também menor. Devido ao baixo número de homens com estas patologias seguidos na consulta, estes foram excluídos deste estudo para evitar o viés de sexo. Por outro lado, atendendo aos resultados obtidos de Artrite Reumatóide não serem os esperados poderá ser levantada também a questão de o maior RCV previsto nesta patologia poder estar associado a existirem mais homens com essa doença em comparação com a proporção do sexo masculino nas DTC.

Apesar destas limitações, este estudo tem alguns pontos fortes, como a sua originalidade, não havendo literatura comparável nesta área e a confirmação que a ferramenta SCORE é inapta a distinguir o RCV entre as doenças apresentadas e insuficiente na previsão da mortalidade por doenças CV nas DTC, sendo necessário implementar medidas de avaliação do RCV específicas a estas patologias atendendo aos vários fatores de risco inerentes a cada uma.

#### **4.1 Perspetivas futuras e conclusão:**

As recomendações emitidas pela EULAR alertarem para um maior RCV nestas patologias. No entanto, é ainda difícil de calcular o verdadeiro risco adicional que estas patologias possam apresentar devido ao uso exclusivo de fatores de risco tradicionais usados no cálculo deste risco. Deste modo, na prática clínica é ainda subestimado o verdadeiro RCV destes pacientes, o que se traduz num subtratamento e possivelmente numa maior morbilidade e mortalidade nesta população.

Assim, existem várias vertentes a explorar para uma melhor avaliação futura de doentes com estas patologias. Nomeadamente, poderíamos estudar a possível inclusão no cálculo do RCV de variantes que medissem a duração e atividade da doença, adesão à terapêutica, indicadores de inflamação (como a velocidade de sedimentação e a proteína C reativa), a espessura da íntima da carótida e outros antecedentes pessoais e familiares de eventos cardiovasculares.

## **Bibliografía:**

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2023–38.
2. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ (Online)*. 2018;361.
3. 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*. 2016 Oct 3;76(1):17–28.
4. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun 1;81(6):768–79.
5. Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, González-Juanatey C, Llorca J, et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):35–9.
6. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune rheumatic diseases and vascular function: The concept of autoimmune atherosclerosis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
7. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (United States)*. 2020;99(47).
8. Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Cureus*. 2022 Feb 8;

# Anexos

## Anexo 1- Requerimento Comissão de ética



**SNS** SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



### COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Exma. Senhora  
Enfermeira Diretora  
Responsável pelo Pelouro da Unidade de Investigação  
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.

Data 03-11-2022

**Prof.ª Maria Júlia Amaral**  
Presidente; Médico; Prof. F.M.L.

**Dra. Marta Capelo**  
Vice-Presidente; Psicóloga Clínica

**D. António Luciano**  
Bispo de Viseu

**Dr. José Lavrador Gama**  
Médico; Diretor de Serviço

**Dra. Maria Carmo Teixeira**  
Farmacêutica Assessora

**Dra. Maria Eugénia Pereira**  
Médica; Assistente Graduada

**Enf.ª Maria Lurdes Vaz**  
Enfermeira Especialista

**ASSUNTO:** Pedido de autorização para realização de um trabalho de investigação subordinado ao tema: "Estudo comparativo de fatores de risco cardiovascular e risco cardiovascular em doenças auto-imunes: Artrite Reumatóide, Esclerose Sistémica, Lupus Eritematoso e Síndrome de Sjogren Primário", apresentado por Maria Beatriz Batista

A Comissão de Ética para a Saúde da ULS Guarda E.P.E. (CES), reunida por videoconferência em 03 de novembro, apreciou o projeto de investigação supracitado que entende ser de muito interesse.

A CES nada tem a opor à concretização do estudo, aconselhando apenas atualizar o cronograma.

Com os melhores cumprimentos

pel' a Comissão de Ética para a Saúde  
*Maria Lurdes Vaz*

Comissão de Ética para a Saúde  
Unidade Local de Saúde da Guarda  
Av. Rainha D. Amélia 6300-858 Guarda, PORTUGAL  
TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104

## Anexo 2 – Consentimento informado



### 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 OBJETIVO DO REGISTO NACIONAL DE DOENTES REUMÁTICOS?

As pessoas com doenças reumáticas, sobretudo com doenças reumáticas inflamatórias (como por exemplo a artrite reumatoide, as espondilítrites, 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 Proteção 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, reabrindo 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.

Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Reuma.pt  
Avenida de Berlin, n.º 33B  
1800-033 Lisboa

www.rauma.pt  
reuma.pt@spreumatologia.pt

+351 213 634 395  
(das 09h às 09h00 de 1ª a 5ª)



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.

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: [secreta.reeco@sprreumatologia.pt](mailto:secreta.reeco@sprreumatologia.pt).

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

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

*Os dados não poderão ser utilizados sem que este consentimento informado esteja assinado.*

Sociedade Portuguesa de Reumatologia — Reuma.pt  
Avenida de Berlim, n.º 33B  
1800-033 Lisboa

[www.reuma.pt](http://www.reuma.pt)  
[reuma.pt@sprreumatologia.pt](mailto:reuma.pt@sprreumatologia.pt)

+351 213 534 395  
(das 09h00 às 18h00)

## Anexo 3- Certificado de participação e apresentação nas XXX Jornadas Internacionais do Instituto Português de Reumatologia

