

Mestrado Integrado em Medicina

2011/2012

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

**IMPACTO DA TERAPÊUTICA ANTI-TNF α NOS EVENTOS
CARDIOVASCULARES NA ARTRITE REUMATOIDE**

Catarina de Matos Morais

Orientadora:

Maria de Fátima Graça Farinha

Porto 2012

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

**IMPACTO DA TERAPÊUTICA ANTI-TNF α NOS EVENTOS
CARDIOVASCULARES NA ARTRITE REUMATOIDE**

Catarina de Matos Morais

Orientadora:

Maria de Fátima Graça Farinha

(Assistente Hospitalar Graduado em Medicina Interna, Centro Hospitalar do Porto)

Resumo

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crónica sistémica de etiologia desconhecida. A morbilidade e mortalidade cardiovascular estão aumentadas nos doentes com artrite reumatoide, sendo a sua principal causa de morte, diminuindo significativamente a esperança média de vida. Este aumento da mortalidade deve-se essencialmente à aterosclerose coronária e cerebrovascular acelerada, bem como a outras complicações cardiovasculares, nomeadamente insuficiência cardíaca. Sabe-se que o excesso de risco cardiovascular nos doentes com artrite reumatoide não pode ser explicado apenas tendo em conta os fatores de risco cardiovascular tradicionais. O aumento da inflamação sistémica que se verifica nestes doentes poderá ser um dos fatores de risco cardiovascular não tradicionais associados à artrite reumatoide. A aterosclerose é um processo inflamatório dinâmico, verificando-se semelhanças entre as vias inflamatórias existentes na aterosclerose e na artrite reumatoide. Apesar de na artrite reumatoide a inflamação ser maioritariamente localizada às articulações, citocinas pró-inflamatórias (nomeadamente o $\text{TNF}\alpha$) são libertadas para a corrente sanguínea. O resultado da ação destes mediadores é a inflamação sistémica e consequente perfil pró-aterogénico, nomeadamente através de alterações do perfil lipídico, insulino-resistência, *stress* oxidativo, aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e aumento das células T aterogénicas ($\text{CD4}^+\text{CD28}^-$). Uma vez que o $\text{TNF}\alpha$ tem um papel fundamental tanto no desenvolvimento da aterosclerose como na insuficiência cardíaca, numerosos estudos têm sido desenvolvidos para avaliar os efeitos da terapêutica anti- $\text{TNF}\alpha$ sobre a mortalidade cardiovascular na artrite reumatoide. Esta terapêutica é importante para o controlo da aterosclerose, uma vez que melhora a disfunção endotelial, rigidez arterial e insulino-resistência. Adicionalmente permite uma redução do espessamento da íntima-média carotídea, aumentando a expressão do CD28 nas células CD4^+ e aumentando as EPCs, bem como os níveis de colesterol HDL. Relativamente à mortalidade por eventos cardiovasculares, a terapêutica anti- $\text{TNF}\alpha$ está associada a uma redução do risco de ocorrência do primeiro evento cardiovascular. Paradoxalmente, esta terapêutica parece estar associada a um aumento da mortalidade em alguns doentes com insuficiência cardíaca. Assim, estes fármacos parecem ter um efeito complexo nos doentes com artrite reumatoide, uma vez que podem promover insuficiência mas ao mesmo tempo controlar a inflamação e a aterogénese.

Palavras-chave: artrite reumatoide, doença cardiovascular, aterosclerose, insuficiência cardíaca, inflamação, terapêutica anti- $\text{TNF}\alpha$

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease of unknown etiology. The cardiovascular morbidity and mortality are increased in patients with rheumatoid arthritis, being the main cause of death, significantly reducing life expectancy. This increase in mortality is largely attributable to accelerated coronary and cerebrovascular atherosclerosis, as well as to other cardiovascular complications including heart failure. Traditional cardiovascular risk factors do not fully account for the increased propensity to vascular complications in rheumatoid arthritis. Increased systemic inflammation that occurs in these patients may be a nontraditional cardiovascular risk factor associated with rheumatoid arthritis. Atherosclerosis is a dynamic inflammatory process. Interestingly, striking similarities have been noted between the inflammatory pathways in atherosclerosis and rheumatoid arthritis. Although the most obvious site of inflammation in rheumatoid arthritis is synovium, pro-inflammatory cytokines (in particular $\text{TNF}\alpha$) are released into the systemic circulation, leading to systemic inflammation. This, in turn, leads to a pro-atherogenic profile namely, atherogenic lipid abnormalities, insulin resistance, oxidative stress, increased arterial stiffness, endothelial dysfunction and upregulation of atherogenic T cells ($\text{CD4}^+ \text{CD28}^-$). Since $\text{TNF}\alpha$ has a pivotal role in the development of atherosclerosis and heart failure, numerous studies have been developed to evaluate the effects of anti- $\text{TNF}\alpha$ therapy on the cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. This therapy appears to be important in the control of atherosclerosis, as it improves endothelial dysfunction, arterial stiffness and insulin resistance. Furthermore, it allows a reduction in the carotid intima-media thickness, increasing the expression of CD28 on CD4^+ cells, upregulating the EPCs and increasing the levels of HDL cholesterol. With regard to mortality from cardiovascular events, anti- $\text{TNF}\alpha$ therapy is associated with a reduced risk of occurrence of the first cardiovascular event. Paradoxically, this therapy appears to be associated with an increased mortality in some patients with heart failure. Thus, these drugs seem to have a complex effect in patients with rheumatoid arthritis, since it can promote heart failure while controlling inflammation and atherogenesis.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, heart failure, inflammation, anti- $\text{TNF}\alpha$ therapy.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Fátima Farinha o facto de me ter proporcionado um trabalho nesta área de conhecimento médico, bem como todas as trocas de ideias e a atenção que permanentemente me dispensou.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã o apoio incondicional em todos os momentos.

Índice

Resumo	II
Abstract.....	III
Agradecimentos.....	IV
Lista de Abreviaturas.....	1
Introdução	2
Impacto das complicações cardiovasculares no prognóstico dos doentes com AR.....	2
Mecanismos patogénicos envolvidos na doença cardiovascular precoce na AR.....	4
A associação entre o TNF α e a insuficiência cardíaca na AR	10
Efeitos da terapêutica anti-TNF α no risco cardiovascular e aterogénese na AR.....	12
Insuficiência cardíaca e terapêutica anti-TNF α na AR	21
Conclusões	23
Bibliografia	24

Lista de Abreviaturas

Termo	Abreviatura
Anti-inflamatórios não esteroides	AINEs
Artrite reumatoide	AR
<i>Augmentation index</i>	AIx
Cardiovascular	CV
Células endoteliais progenitoras	EPCs
Diabetes <i>mellitus</i>	DM
Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial	DFM
<i>Disease activity score</i>	DAS
<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>	DMARDs
Enfarte agudo do miocárdio	EAM
Espessamento da íntima-média carotídea	EIMC
Fator de necrose tumoral α	TNF α
Fator reumatoide	FR
Fragmento 1+2 da protrombina	F1+2
<i>High-density lipoprotein</i>	HDL
Inibidores da ciclooxygenase II	COXIBs
Índice de massa corporal	IMC
Inibidores tecidulares das MMPs	TIMPs
Insuficiência cardíaca	IC
Interleucina 1 β	IL-1 β
Interleucina 6	IL-6
Interleucina 10	IL-10
<i>Low-density lipoprotein</i>	LDL
Metaloproteinases da matriz	MMPs
Molécula de adesão da célula vascular-1	VCAM-1
Molécula de adesão intercelular-1	ICAM-1
<i>New York Heart Association</i>	NYHA
Óxido nítrico	NO
Proteína C reativa	PCR
Sintetase do óxido nítrico	iNOS
Velocidade de propagação da onda de pulso arterial	VOP
Velocidade de sedimentação	VS

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica autoimune, sistêmica, de etiologia desconhecida. A sua prevalência nos países desenvolvidos é de 0,5 – 1%, estimando-se que ocorram 5 a 50 novos casos por 100.000 pessoas por ano (Scott *et al.* (2010)). A AR afeta preferencialmente indivíduos do sexo feminino (3:1) e a sua incidência aumenta a partir dos 25 anos, atingindo um máximo aos 55 anos (Friedewald *et al.* (2010)). Relativamente às manifestações clínicas, a AR envolve principalmente as articulações periféricas sob a forma de poliartrite simétrica, podendo levar à destruição da cartilagem e osso, resultando em deformidades permanentes das articulações e consequente limitação funcional (Friedewald *et al.* (2010)). A AR pode apresentar envolvimento extra - articular proeminente, atingindo vários aparelhos e sistemas, nomeadamente: pele, cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, renal, vascular, hematológico, neurológico e olho.

Relativamente ao envolvimento cardiovascular (CV) da AR, este pode traduzir-se por doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, pericardite, cardiomiopatia/miocardite, amiloidose cardíaca, vasculite das artérias coronárias, arritmias e doenças valvulares (Friedewald *et al.* (2010)). Comparativamente à população geral, a AR apresenta uma taxa de mortalidade superior, sendo este aumento devido principalmente ao aumento da incidência de doença cardíaca isquémica decorrente da aterosclerose acelerada (Kaplan, M. (2006)).

Existem múltiplos estudos evidenciando a interligação entre a AR e a doença CV, dando ênfase aos mecanismos imunológicos subjacentes, bem como ao potencial dos DMARDs (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) biológicos anti-TNF α na doença CV. Sendo esta uma área em constante expansão e tendo em conta a sua relevância clínica, foi realizado um levantamento bibliográfico com o intuito de se obter uma sinopse elucidativa e atualizada do tema.

Impacto das complicações cardiovasculares no prognóstico dos doentes com AR

A mortalidade dos doentes com AR é superior à da população geral. As complicações cardiovasculares da AR são responsáveis por 50% de todas as mortes entre os doentes com AR (Del Rincon *et al.* (2001)), sendo responsáveis por uma redução de 5 a 15 anos na esperança

média de vida destes doentes (Kramer *et al.* (2011)). Este aumento da mortalidade deve-se essencialmente à aterosclerose coronária e cerebrovascular acelerada, bem como a outras complicações CV, nomeadamente insuficiência cardíaca (Riise *et al.* (2001), Goodson *et al.* (2002), Nicola *et al.* (2006)). O risco de mortalidade associada às complicações CV da AR está aumentado cerca de 50% comparativamente à população geral (Avina *et al.* (2008)). Vários estudos têm mostrado que a mortalidade por doença CV está aumentada sobretudo nos doentes com AR com fator reumatoide (FR) positivo (Wallberg-Jonsson *et al.* (1999)), havendo também um aumento acrescido da mortalidade nos doentes com manifestações extra-articulares (Van Dornum *et al.* 2002)). Adicionalmente, os eventos CV tendem a ocorrer cerca de uma década mais cedo nos doentes com AR, comparativamente à população geral (Bacon *et al.* (2001)). Sabe-se ainda que a duração da AR apresenta uma relação direta com o aumento da aterosclerose e risco de eventos vasculares agudos (Del Rincon *et al.* (2007)). Por outro lado, vários estudos têm mostrado que mesmo nos estadios mais precoces da AR já existe evidência de aterosclerose subclínica aumentada (Hannawi *et al.* (2007)), o que se traduz pela presença de placas de aterosclerose e espessamento da íntima-média carotídea (EIMC), bem como pela calcificação das coronárias. Curiosamente, mesmo os doentes mais jovens, com baixa atividade da AR e sem fatores de risco CV tradicionais, apresentam disfunção endotelial (Vaudo *et al.* (2004)).

Muitas das características da doença CV nos doentes com AR são semelhantes à doença CV na diabetes *mellitus* (DM). Na AR, a aterosclerose subclínica e a doença CV ocorre com frequência semelhante à que se verifica na DM (Stamatelopoulos *et al.* (2009)). Adicionalmente, os doentes com AR muitas vezes não apresentam angina ou equivalentes anginosos, pelo que é frequente a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio (EAM) silencioso e morte súbita cardíaca (Maradit-Kremers *et al.* (2005)).

Recentemente, tem sido reconhecido o peso da insuficiência cardíaca (IC) no aumento da mortalidade da AR. De facto, estes doentes apresentam um risco duas vezes superior de desenvolver insuficiência cardíaca comparativamente à população geral (Nicola *et al.* (2005)), sendo este risco maior nos doentes com FR positivo (Kaplan MJ (2010)). Tal como a doença CV aterosclerótica, também a IC não pode ser explicada apenas pelos fatores de risco CV tradicionais (Warrington *et al.* (2005)), estando muitas vezes presente antes do diagnóstico da AR. Pensa-se que este aumento do risco de IC possa ser explicado pela existência de doença coronária subclínica, efeitos diretos de citocinas inflamatórias no miocárdio ou outros fatores associados à AR ainda não identificados (Friedewald *et al.* (2010)). Sabe-se que a AR está

associada a um aumento da massa do ventrículo esquerdo independente da duração da doença, estando, contudo, a função sistólica tipicamente preservada (Rudominer *et al.* (2009)). No entanto, as alterações no fluxo transmitral e fluxo venoso pulmonar podem ser consideradas como marcadores de disfunção diastólica nos doentes com AR de longa duração e com função sistólica normal (Alpaslan *et al.* (2003)). A apresentação clínica e prognóstico da IC é diferente nos doentes com AR comparativamente à população geral, sendo característica uma clínica mais ligeira, mas associada a mortalidade superior (Davis *et al.* (2008)).

Mecanismos patogénicos envolvidos na doença cardiovascular precoce na AR

As causas para a aterosclerose acelerada que se verifica nos doentes com AR não são ainda totalmente conhecidas. A aterosclerose na AR está associada a fatores de risco CV tradicionais (idade, sexo masculino, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial, DM, sedentarismo), bem como a fatores de risco não tradicionais (Kaplan MJ (2010)). No entanto, vários estudos têm mostrado que a prevalência dos fatores de risco CV tradicionais, com a exceção do tabagismo, não é significativamente diferente da população geral (Friedewald *et al.* (2010)). A prevalência do tabagismo é superior nos doentes com AR comparativamente à população geral, talvez por ser um fator ambiental associado ao desenvolvimento de AR (Friedewald *et al.* (2010)). Por outro lado, mesmo após o controlo dos fatores de risco CV tradicionais e comorbilidades, os doentes com AR continuam a apresentar um risco significativo de morte por doença CV (Solomon *et al.* (2004), Maradit-Kremers *et al.* (2005)). Assim, o excesso de risco CV nos doentes com AR não pode ser explicado apenas tendo em conta os fatores de risco CV tradicionais (Ozbalkana *et al.* (2010)). De fato, vários estudos têm sugerido que a inflamação sistémica associada à AR é um dos fatores de risco CV não tradicionais, contribuindo para a aterosclerose acelerada e mortalidade CV (John *et al.* (2009)). Assim, nos doentes com AR que apresentam maior número de articulações envolvidas, manifestações extra-articulares (especialmente nódulos reumatóides, vasculite e envolvimento pulmonar), valores de velocidade de sedimentação (VS) e proteína C reativa (PCR) elevados, títulos de FR elevados, e um índice de massa corporal (IMC) baixo ($<20 \text{ Kg/m}^2$), apresentam maior risco de mortalidade CV (Friedewald *et al.* (2010)). Adicionalmente, tem sido demonstrado que o risco de eventos CV em doentes com AR, contrariamente ao que acontece na população geral, é superior nos indivíduos mais jovens e no sexo feminino (Ozbalkana *et al.* (2010)).

Inflamação sinovial e vascular

Contrariamente ao que se pensava, a aterosclerose não é apenas o resultado da acumulação passiva de lípidos na parede vascular. Atualmente considera-se que a aterosclerose é um processo inflamatório dinâmico que se inicia com a ativação do endotélio vascular, havendo posteriormente migração de leucócitos, oxidação lipídica, culminando este processo com a destabilização da placa de ateroma formada e trombose (Libby *et al.* (2008)). Vários estudos têm mostrado semelhanças entre as vias inflamatórias que se verificam na aterosclerose e na AR (Pasceri *et al.* (1999)). Assim, as placas de ateroma e as membranas sinoviais inflamadas nos doentes com AR apresentam semelhanças na acumulação de macrófagos, monócitos e células T (Ozbalkana *et al.* (2010)). A AR e a aterosclerose apresentam um perfil semelhante de ativação imunológica sistêmica e local, nomeadamente ativação de células T e mastócitos, produção de fator de necrose tumoral α (TNF α) e de interleucina 6 (IL-6), aumento das metaloproteinases da matriz extracelular e aumento da expressão de moléculas de adesão dos leucócitos, bem como um aumento da resposta imunológica Th1 (Ozbalkana *et al.* (2010)).

Apesar de na AR a inflamação ser maioritariamente localizada às articulações, citocinas pró-inflamatórias como o TNF α e a IL-6 são libertadas para a corrente sanguínea, exercendo os seus efeitos a nível do fígado, tecido adiposo, músculo esquelético, sistema imunitário e endotélio (Sattar *et al.* (2006)). O resultado da ação destes mediadores é a inflamação sistêmica e consequente perfil pró-aterogénico, nomeadamente através de alterações do perfil lipídico, insulino-resistência, *stress* oxidativo, aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e aumento das células T aterogénicas (Ozbalkana *et al.* (2010)).

O sistema arterial dos doentes com AR apresenta sinais de alterações morfológicas prematuras. Assim, nestes doentes a determinação do EIMC é um marcador de aterosclerose subclínica, estando este índice aumentado nestes doentes quando comparado com a população geral (Ozbalkana *et al.* (2010)). Este aumento está associado independentemente a mortalidade e morbilidade cardiovascular aumentadas (Pieringer *et al.* (2011)). Estas alterações morfológicas não estão restritas às carótidas, verificando-se também nas coronárias (Pieringer *et al.* (2011)). Adicionalmente, existe evidência de que a remodelação das artérias está acelerada na AR de longa duração (Del Rincón *et al.* (2007)).

Alterações pró-aterogénicas nos doentes com AR

Disfunção endotelial

A disfunção endotelial é fulcral no desenvolvimento da aterosclerose. Pode ser definida como sendo uma resposta anormal da parede vascular perante estímulos fisiológicos (Ozbalkana *et al.* (2010)). Mediadores pró-inflamatórios como o TNF α e a IL-6 estão fortemente associados com a ativação e disfunção endotelial (Ozbalkana *et al.* (2010)). A ativação endotelial persistente origina disfunção endotelial, havendo uma diminuição da produção de óxido nítrico (NO), aumento da expressão de citocinas inflamatórias e de moléculas de adesão (Ross R. (1999)). O TNF α limita a biodisponibilidade de NO, bloqueando ainda a ativação do NO endotelial e inibindo a ciclo-oxigenase-1. O aumento da expressão de moléculas de adesão, nomeadamente E-selectina, VCAM-1 (molécula de adesão da célula vascular-1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1), contribuem também para a disfunção endotelial, havendo uma forte correlação entre os seus níveis séricos e o de outros marcadores inflamatórios (Veale *et al.* (1998)).

A dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM) pode ser utilizada para aferir o grau de disfunção endotelial. Vários estudos comparam este parâmetro entre doentes com AR e a população geral, verificando-se que há um compromisso da DFM nos doentes com AR comparativamente à população geral, havendo ainda uma correlação negativa com o EIMC (Vaudo *et al.* (2004), Kerekes *et al.* (2008), Hannawi *et al.* (2009)). Esta alteração encontra-se presente precocemente no curso da doença. No entanto, apesar de a DFM ser bastante sensível para avaliar o risco de doença CV na AR, a sua utilidade atualmente é bastante limitada, devido em parte à inexistência de correlação entre estes achados e a clínica ou valores laboratoriais indicadores da atividade da AR (Ozbalkana *et al.* (2010)).

A disfunção do endotélio na AR é também evidente a nível celular. As células endoteliais progenitoras (EPCs) derivadas do sistema hematopoiético contribuem para o desenvolvimento e manutenção da camada endotelial, tendo um papel potencialmente reparador, protegendo os vasos contra a isquemia e aterosclerose (Crosby *et al.* (2000)). Nos doentes com AR os níveis destas células estão diminuídos, o que aumenta o risco cardiovascular nestes doentes (Hill *et al.* (2003), Grisar *et al.* (2005)). A diminuição das células endoteliais progenitoras correlaciona-se inversamente com a atividade da doença (Grisar *et al.* (2005)).

Alterações da função vascular

A rigidez arterial é um marcador de disfunção vascular influenciado pela disfunção endotelial e pelo tônus muscular vascular (Dixon *et al.* (2007a)), sendo um importante indicador de doença vascular e um preditor independente de doença CV, especialmente em doentes com hipertensão (Laurent *et al.* (2001)). A rigidez arterial aumentada condiciona um aumento da tensão arterial, aumento da carga do ventrículo esquerdo e redução da perfusão coronária durante a diástole, contribuindo assim para o aumento da mortalidade CV (Galarraga *et al.* (2009)). Vários estudos têm mostrado que a rigidez arterial se encontra aumentada na AR mesmo em doentes sem disfunção endotelial (Ozbalkana *et al.* (2010)). Existe também uma correlação entre este parâmetro, a duração da AR e níveis de marcadores de inflamação, nomeadamente a PCR e a IL-6 (Ozbalkana *et al.* (2010)).

A velocidade de propagação da onda de pulso arterial (VOP) é um marcador de rigidez arterial. Comparativamente à população geral, os doentes com AR apresentam um aumento deste parâmetro, refletindo o aumento da rigidez arterial (Pieringer *et al.* (2011)). Este aumento é comparável ao que se verifica nos doentes com fatores de risco CV tradicionais, nomeadamente tabagismo, hipertensão e DM (Pieringer *et al.* (2011)).

O *augmentation index* (AIx) é também um marcador de disfunção vascular associado ao risco CV (Pieringer *et al.* (2011)). Este parâmetro reflete a rigidez arterial e a resistência arterial periférica, encontrando-se aumentado nos doentes com AR, comparativamente à população geral (Pieringer *et al.* (2009), Avalos *et al.* (2007)). O AIx é uma medida da carga adicional a que o ventrículo esquerdo está sujeito devido ao aumento da rigidez arterial (Galarraga *et al.* (2009)). Este parâmetro tem sido indicado como um marcador prematuro de doença coronária, sendo ainda um preditor independente de mortalidade por todas as causas e de mortalidade CV (Galarraga *et al.* (2009)).

Células T aterogénicas

Tal como já foi referido, a inflamação crónica que caracteriza a AR leva à ativação e migração de linfócitos T CD4⁺ envolvidos na ativação de monócitos e macrófagos (Ozbalkana *et al.* (2010)). Na AR existe uma subpopulação destes linfócitos T CD4⁺ que não possuem a molécula co-estimuladora CD28 (CD4⁺CD28⁻), havendo evidência de que estas células estão implicadas na disrupção de placas de ateroma, estando ainda associadas a danos vasculares

resultantes da inflamação (Ozbalkana *et al.* (2010)). Sabe-se que níveis aumentados desta subpopulação de linfócitos estão relacionados com doença aterosclerótica subclínica e disfunção endotelial (Ozbalkana *et al.* (2010)). Segundo Bryl *et al.* (2005), o TNF α é capaz de induzir a subexpressão do CD28 nas células T CD4⁺, sugerindo assim o mecanismo patogénico para o aparecimento das células CD4⁺CD28⁻ na AR. O papel destas células no desenvolvimento dos eventos CV na AR tem ainda de ser determinado através de estudos adicionais.

Dislipidemia e stress oxidativo

A inflamação sistémica leva a alterações estruturais nas lipoproteínas, podendo promover o seu potencial aterogénico (Libby *et al.* (2002)). Um estudo realizado por Camejo *et al.* (2001) mostrou que os doentes com AR de longa duração apresentavam LDL com tamanho inferior ao normal devido ao aumento dos níveis de LDL pequenas e densas, estando estas alterações associadas a uma prevalência superior de doença CV. Por outro lado, sabe-se que a inflamação pode ainda alterar os componentes do HDL, reduzindo a sua capacidade de remover o colesterol das placas de aterosclerose e limitando a sua atividade anti-oxidante (Navab *et al.* (2007)). Assim, nos doentes com AR tem-se verificado a existência de alterações do perfil lipídico, nomeadamente alteração da razão colesterol total/HDL, bem como a existência de um fenótipo de lipoproteínas aterogénico caracterizado por diminuição do HDL, aumento dos triglicerídeos e aumento dos níveis de LDL pequenas e densas. Estas alterações pró-aterogénicas do perfil lipídico estão correlacionadas com um aumento do risco CV, independentemente dos níveis de LDL (White *et al.* (2006)). Adicionalmente, tem-se verificado um aumento da lipoproteína A nestes doentes (Ozbalkan *et al.* (2010)).

Insulino-resistência

Tem sido demonstrado que na inflamação crónica, nomeadamente na AR, pode haver insulino-resistência (Dessein *et al.* (2006)), sendo esta um importante fator de risco para doença CV. Os marcadores inflamatórios como o TNF α comprometem a utilização de glicose pelo músculo esquelético, estimulando ainda a lipólise no tecido adiposo, contribuindo assim para a insulino-resistência que se verifica nos estados de inflamação crónica. O aumento dos ácidos gordos decorrente da lipólise aumentada vai provocar uma resposta inflamatória a nível dos macrófagos, promovendo a produção de mais TNF α e IL-6, gerando-se assim um ciclo de *feedback* positivo.

Potenciais fatores de risco cardiovascular na AR

Alterações da hemostase

Pensa-se que o TNF α seja capaz de originar um estado pró-trombótico a nível do endotélio, levando ainda à promoção da expressão de fator tecidual nos monócitos (Dixon *et al.* (2007a)). Adicionalmente o TNF α tem efeitos sistémicos, promovendo um aumento da expressão de proteínas envolvidas na hemostase, nomeadamente fibrinogénio, fator de von Willebrand e antigénio do ativador tecidual do plasminogénio (McEntegart *et al.* (2001)). Comparativamente à população geral, os doentes com AR apresentam níveis mais elevados destes fatores, o que confere um risco CV aumentado nesta população (Ozbalkan *et al.* (2010)). Cerca de um terço das síndromes coronárias agudas resultam da apenas da erosão superficial da placa de ateroma, podendo a formação do trombo depender de um estado de hipercoagulabilidade sistémica (Dixon *et al.* (2007a)).

Hiperhomocisteinémia

A hiperhomocisteinémia é um fator de risco CV e encontra-se frequentemente aumentada nos doentes com AR. Verifica-se uma correlação entre os níveis de homocisteína e a severidade da AR, níveis de PCR e VS (Ozbalkan *et al.* (2010)).

Suscetibilidade genética

Nem todos os doentes com AR têm o mesmo prognóstico em termos de doença CV (Ozbalkan *et al.* (2010)). Pensa-se que haja suscetibilidade genética para o desenvolvimento de aterosclerose, e que este facto possa explicar as diferenças encontradas nos doentes com AR. O genótipo HLA-DRB1*0404 constitui um fator de predisposição para o desenvolvimento de AR, estando ainda associado à severidade da doença (Ozbalkan *et al.* (2010)). Os doentes com este genótipo têm mais disfunção endotelial e um aumento significativo da mortalidade CV comparativamente com os doentes com AR que não têm este genótipo (Gozález *et al.* (2003)). Os mecanismos subjacentes a este aumento não foram ainda esclarecidos.

Alguns dos fármacos utilizados no tratamento da AR têm um duplo efeito a nível da morbilidade e mortalidade CV. Os corticóides, por um lado, levam à redução da inflamação na AR, podendo dessa forma reduzir o risco CV. No entanto, a utilização de corticóides pode levar também a um aumento do risco CV, uma vez que promovem um perfil lipídico aterogénico, hipertensão arterial, insulino-resistência, obesidade, podendo ainda levar a um estado de hipercoagulabilidade (Kaplan *et al.* (2011)). O aumento do risco CV com a exposição cumulativa a corticóides foi observado sobretudo nos doentes com AR e FR positivo (Kaplan *et al.* (2011)).

O metotrexato, um DMARD não biológico utilizado no tratamento da AR, pode promover a hiperhomocisteinémia e causar danos endoteliais (Kaplan *et al.* (2011)). No entanto, a longo prazo, a utilização de metotrexato parece reduzir significativamente a mortalidade global e a mortalidade CV nos doentes com AR (Kaplan *et al.* (2011)).

Relativamente aos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), muito utilizados para alívio sintomático na AR, há estudos que apontam para o aumento do risco CV com alguns fármacos desta classe, nomeadamente o ibuprofeno e o diclofenac (Kaplan *et al.* (2011)). Também os inibidores da ciclooxygenase II (COXIBs) aumentam significativamente o risco CV, pelo que devem ser evitados nestes doentes (Kaplan *et al.* (2011)).

A associação entre o TNF α e a insuficiência cardíaca na AR

O TNF α é importante tanto para o desenvolvimento de eventos CV como para a recuperação subsequente (Dixon *et al.* (2007a)). Após um EAM, o TNF α tem vários efeitos, dependendo da sua concentração, podendo influenciar o prognóstico destes doentes tanto positivamente como negativamente (Dixon *et al.* (2007a)). Assim, o TNF α tem um papel protetor na resposta fisiológica adaptativa à lesão do miocárdio, limitando o tamanho da área de enfarte. No entanto, se expresso em grandes quantidades, o TNF α tem efeitos deletérios sobre o miocárdio, nomeadamente originando disfunção do ventrículo esquerdo (Mann DL (2003)). Adicionalmente, sabe-se que nos doentes com insuficiência cardíaca crónica os níveis de TNF α estão mais elevados comparativamente com os que se verificam na população geral (Levine *et al.* (1990)). Esta elevação dos níveis de TNF α é um marcador de prognóstico desfavorável nestes doentes (von Haeling *et al.* (2004)).

Os efeitos do TNF α no miocárdio são complexos e ainda não completamente compreendidos (Danila *et al.* (2008)). Pensa-se que o TNF α possa mediar a hipertrofia dos miócitos cardíacos e outras vias envolvidas na remodelação cardíaca, culminado na disfunção cardíaca (Danila *et al.* (2008)). O TNF α pode sofrer oposição por parte de outras moléculas, e outras citocinas, como a interleucina 1 β e a interleucina 10 (IL-1 β e a IL-10), podem ter importância fisiopatológica na IC (Danila *et al.* (2008)). Estas citocinas (TNF α , IL-1 β e IL-10) são produzidas em excesso nas membranas sinovais inflamadas no contexto da AR, e estão implicadas na patogénese da IC nos doentes com AR (Danila *et al.* (2008)). Presentemente, os efeitos diretos das citocinas inflamatórias no miocárdio dos doentes com AR e o consequente aumento de risco de desenvolvimento de IC não são completamente conhecidos.

Vários estudos têm demonstrado que o TNF α pode ser produzido em níveis excessivos como resposta a sobrecarga de volume ou de pressão no miocárdio (Sarzi-Putini *et al.* (2005)). Nestes estudos foi demonstrado que o TNF α é capaz de induzir dilatação progressiva do ventrículo esquerdo. Os mecanismos pelos quais a lesão cardíaca é mediada não são ainda completamente conhecidos. Foi sugerido que a indução das metaloproteinases da matriz (MMPs) pelo TNF α poderá estar envolvida no processo de dilatação do ventrículo esquerdo (Li *et al.* (2000)). No entanto, um estudo recente mostrou que a estimulação a longo prazo pelo TNF α leva a um aumento do conteúdo em colagénio fibrilar acompanhado por um decréscimo da atividade das MMPs, havendo ainda um aumento da expressão dos inibidores tecidulares das MMPs (TIMPs) (Weber KT (1989)). Estas observações sugerem que a inflamação sustentada do miocárdio provoca alterações no equilíbrio entre a atividade das MMPs e da atividade das TIMPs ao longo do tempo. No entanto, os mecanismos moleculares responsáveis pela transição entre a degradação excessiva e a síntese excessiva de matriz extracelular são ainda desconhecidos.

O TNF α pode induzir alterações da contractilidade cardíaca por limitação do aumento das concentrações de cálcio intracelulares (Yokoyama *et al.* (1993)). Assim, o efeito inotrópico negativo do TNF α pode resultar diretamente de alterações da homeostasia do cálcio nos miócitos cardíacos. Alternativamente, o TNF α pode levar à estimulação da produção de óxido nítrico (NO) através da estimulação da enzima sintetase do óxido nítrico (iNOS) (Panas *et al.* (1998)). Concentrações baixas (“fisiológicas”) de NO podem ter um efeito protetor a nível dos miócitos, protegendo-os do *stress* mecânico e da noradrenalina. No entanto, concentrações elevadas (“patológicas”) de NO podem levar à perda de miócitos, desencadeando depressão da

contractilidade cardíaca (Panas *et al.* (1998)). Por outro lado, o NO também inibe a resposta inotrópica positiva perante a estimulação β -adrenérgica nos doentes com disfunção do ventrículo esquerdo.

Finalmente, o TNF α é capaz de induzir a apoptose dos miócitos e das células endoteliais, contribuindo assim para o desenvolvimento de IC (Finkel *et al.* (1992)).

Efeitos da terapêutica anti-TNF α no risco cardiovascular e aterogénese na AR

Atualmente a AR é uma doença incurável. No entanto, quando tratada precocemente pode conseguir-se remissão em até 50% dos casos (Friedewald *et al.* (2010)). O DAS28 é uma medida do grau absoluto de atividade da doença, sendo incluídos para a sua determinação, o número de articulações dolorosas e os níveis de PCR ou VS (Friedewald *et al.* (2010)). Atualmente considera-se como objetivo clínico do tratamento da AR, um valor de DAS28 inferior a 3,2 (Friedewald *et al.* (2010)).

A terapêutica da AR inclui os DMARDs (biológicos e não biológicos) que podem ser utilizados quer isoladamente, quer combinados entre si (Friedewald *et al.* (2010)). Dentro dos DMARDs não biológicos incluem-se o metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, sulfasalazina, corticóides, sais de ouro, azatioprina e ciclosporina A. Os DMARDs biológicos incluem os anti-TNF α , o abatacept e o rituximab. Podem ainda ser utilizados outros fármacos que, apesar de não alterarem o curso da doença, contribuem para o alívio sintomático: AINEs, COXIBs e outros analgésicos.

Os anti-TNF α são fármacos potentes capazes de reduzir a inflamação e a progressão radiológica da AR (Pieringer *et al.* (2011)). Assim, pensa-se que estes fármacos sejam benéficos relativamente ao risco de doença CV que se verifica na AR, presumivelmente por ação sobre muitas das citocinas envolvidas na aterogénese e aterotrombose (Kramer *et al.* (2011)). Presentemente existem cinco fármacos anti-TNF α aprovados para o tratamento da AR: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab (Shah *et al.* (2011)). O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, enquanto o adalimumab e o golimumab são anticorpos monoclonais humanizados (Shah *et al.* (2011)). O certolizumab peguilado consiste no fragmento Fab de um anticorpo monoclonal com especificidade contra o TNF α (Shah *et al.*

(2011)). Finalmente, o etanercept consiste numa proteína de fusão compreendendo o recetor 2 do TNF α ligado covalentemente à região Fc da IgG1 (Shah *et al.* (2011)).

Relativamente aos efeitos dos anti- α TNF na morbilidade e mortalidade CV na AR, numerosos estudos têm sido desenvolvidos nos últimos 10 anos. Na maioria destes estudos foram avaliados os efeitos do infliximab, havendo alguns estudos que avaliam os efeitos do etanercept e do adalimumab. Relativamente ao certolizumab e ao golimumab, por serem muito recentes no tratamento da AR, não há ainda estudos que avaliem o impacto destes fármacos sobre os eventos CV na AR. Os estudos realizados têm mostrado que os anti-TNF α são importantes para o controlo da aterosclerose, uma vez que melhoram a disfunção endotelial (Hürlimann *et al.* (2002)), rigidez arterial (Mäki-Petäjä *et al.* (2006)) e insulino-resistência (Gonzalez-Gay *et al.* (2006a)). Adicionalmente, estes fármacos permitem uma redução do EIMC (Del Porto *et al.* (2007)), aumentando ainda a expressão do CD28 nas células CD4⁺ (Bryl *et al.* (2005)), as EPCs (Ablin *et al.* (2006)) e o colesterol HDL (Irace *et al.* (2004)). Os anti-TNF α diminuem os marcadores de inflamação, bem como as proteínas envolvidas na hemostase, diminuindo assim o estado pró-trombótico observado em muitos doentes com AR (Ingegnoli *et al.* (2008)). Relativamente à mortalidade por eventos CV, vários estudos têm demonstrado que o tratamento com anti-TNF α está associado a uma redução do risco de ocorrência do primeiro evento CV (Jacobsson *et al.* (2005)). No entanto, em alguns estudos, a terapêutica com estes fármacos parece estar associada a um aumento da mortalidade em doentes com IC (Anker *et al.* (2002)). Assim, estes fármacos parecem ter um efeito complexo nos doentes com AR, uma vez que podem promover IC mas ao mesmo tempo controlar a inflamação e a aterogénese (Kaplan J (2010)).

Nas secções seguintes far-se-á uma revisão do que existe publicado relativamente aos efeitos dos anti-TNF α nos eventos CV na AR.

Disfunção endotelial

Vários estudos recentes sugerem que a terapêutica anti-TNF α tem efeito no sistema vascular dos doentes com AR (Kerekes *et al.* (2009)). Alguns dos estudos publicados são controversos. Tal como já referido, a maioria dos estudos publicados analisaram o efeito do infliximab. No primeiro estudo (Hürlimann *et al.* (2002)) foi analisada a DFM em 11 doentes com AR ativa, antes e depois da administração de infliximab durante 12 semanas. Verificou-se

que o infliximab melhorou a vasodilatação dependente do endotélio, traduzida pela DFM, embora não tenha tido influência sobre a vasodilatação independente do endotélio (Hürlimann *et al.* (2002)). Verificou-se ainda que esta melhoria era acompanhada por um decréscimo da VS e dos níveis de PCR (Hürlimann *et al.* (2002)). Num estudo posterior realizado por Bilsborough *et al.* (2006), a DFM foi determinada antes e após 36 semanas de terapêutica com infliximab, tendo-se comparado os resultados com um grupo controlo de doentes com AR submetidos a terapêutica imunossupressora convencional. Este estudo permitiu verificar que a terapêutica anti-TNF α melhora significativamente a função endotelial comparativamente às terapêuticas imunossupressoras convencionais (Bilsborough *et al.* (2006)).

Alguns estudos mostraram apenas uma melhoria transitória da função endotelial após a terapêutica com infliximab. Num estudo realizado por Gonzalez-Juanetey *et al.* (2004), a terapêutica com infliximab resultou numa melhoria rápida da função endotelial, traduzida pela DFM, em todos os doentes. No entanto, 4 semanas após a infusão de infliximab, os valores da DFM retornam aos valores basais (Gonzalez-Juanetey *et al.* (2004)). Um outro estudo (Bosello *et al.* (2008)) com doentes com AR severa e de longa duração mostrou que o tratamento com infliximab resultou num aumento transitório da DFM. Assim, a terapêutica de curta duração com infliximab apenas melhora a função endotelial transitoriamente, sendo provavelmente necessária a utilização a longo-prazo dos biológicos anti-TNF α de forma a reduzir as complicações CV da AR (Kerekes *et al.* (2009)). Um estudo recente realizado por Sidiropoulos *et al.* (2009), avaliou a DFM aos 3 e aos 18 meses em doentes submetidos a terapêutica com adalimumab ou infliximab. Verificou-se que após 18 meses de tratamento houve uma melhoria da DFM, demonstrando-se assim o efeito sustentado a terapêutica com infliximab ou adalimumab.

Uma das alterações que contribui para a disfunção endotelial nos doentes com AR é o aumento de expressão de moléculas de adesão, como referido anteriormente. Um estudo realizado por Gonzalez-Gay *et al.* (2006b) mostrou que a terapêutica com infliximab resulta na supressão da produção de moléculas solúveis de adesão às células endoteliais.

Relativamente aos outros anti-TNF α , doentes refratários ao infliximab foram tratados com adalimumab. Verificou-se um rápido aumento DFM ao segundo dia de tratamento, tendo este efeito sido sustentado durante 12 semanas (Gonzalez-Juanetey *et al.* (2006a)). Este efeito foi acompanhado por uma diminuição dos marcadores inflamatórios (PCR), bem como por uma diminuição do DAS28 (Gonzalez-Juanetey *et al.* (2006a)).

Aterosclerose carotídea

Para a avaliação da aterosclerose carotídea (Del Porto *et al.* (2007)) determinou-se o EIMC antes e após 12 meses de terapêutica com infliximab ou etanercept, tendo sido excluídos os casos de alto risco CV. Verificou-se uma diminuição significativa deste parâmetro nos doentes tratados com ambos os anti-TNF α em estudo, não havendo diferença entre os dois fármacos anti-TNF α (Del Porto *et al.* (2007)). Esta diminuição do EIMC é precedida e acompanhada por uma diminuição duradoura dos níveis de marcadores inflamatórios, PCR e VS, bem como do DAS44 (Del Porto *et al.* (2007)). Os resultados deste estudo permitem concluir que os anti-TNF α utilizados no tratamento da AR estão associados a uma diminuição do EIMC nos doentes que respondem a esta terapêutica, provavelmente devido a uma diminuição da inflamação (Del Porto *et al.* (2007)). No entanto, um estudo realizado por Wong *et al.* (2009) não mostrou alteração do EIMC em doentes com AR tratados com infliximab durante 56 semanas. Um outro estudo realizado por Gonzalez-Juanatey *et al.* (2006b) comparou o EIMC antes e após 3 anos de terapêutica com infliximab, tendo verificado progressão da aterosclerose carotídea nos doentes com AR severa tratados com anti-TNF α . No entanto, neste estudo todos os doentes (grupo anti-TNF α e grupo controlo) fizeram corticoterapia e metotrexato/leflunomida durante o período do estudo, não se podendo excluir o facto de a progressão da aterosclerose carotídea poder ser secundária a estes fármacos (especialmente aos corticóides, uma vez que estes são um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de aterosclerose) (Gonzalez-Juanatey *et al.* (2006b)). Assim, os resultados dos estudos realizados até agora são controversos no que respeita ao efeito dos anti-TNF α na aterosclerose carotídea (Kerekes *et al.* (2009)). Apesar destes resultados, é possível que a inibição do TNF α afete o início e progressão do processo de aterosclerose, só sendo eficaz a inibição do TNF α nas fases em que este tenha um papel fulcral na fisiopatologia da aterosclerose (Dixon *et al.* (2007a)). Assim, idealmente deveriam ser estudados doentes com AR sem evidência de aterosclerose (para estudar o efeito dos anti-TNF α sobre a iniciação da aterosclerose) ou com placas de ateroma instáveis (para estudar o potencial de estabilização da placa de ateroma pelos anti-TNF α) (Dixon *et al.* (2007a)).

Rigidez arterial

Tal como já referido, o aumento da rigidez arterial é um preditor independente de mortalidade CV. Num estudo de Mäki-Petäjä *et al.* (2006), a rigidez aórtica em doentes com AR

foi determinada antes da terapêutica e após 4 e 12 semanas de tratamento com etanercept. Verificou-se que a terapêutica anti-TNF α é capaz de reduzir significativamente a VOP na aorta às 4 e às 12 semanas (Mäki-Petäjä *et al.* (2006)). Assim, este estudo suporta a hipótese de que a inflamação sistémica na AR está associada a um aumento da rigidez arterial, e que esta é potencialmente reversível através de terapêuticas imunomoduladoras eficazes (Mäki-Petäjä *et al.* (2006)). Adicionalmente, este estudo permitiu mostrar que simultaneamente a função endotelial normalizou com a terapêutica anti-TNF α (Mäki-Petäjä *et al.* (2006)). Desta forma, o controlo eficaz da inflamação através dos anti-TNF α é benéfico na redução do risco CV nos doentes com AR (Mäki-Petäjä *et al.* (2006)). Wong *et al.* (2009) avaliaram o efeito da terapêutica com infliximab após 56 semanas de tratamento, tendo-se verificado uma redução significativa da VOP, corroborando os resultados obtidos anteriormente por Mäki-Petäjä *et al.* (2006). Galarraga *et al.* (2009) mostraram que ao fim de 4 meses de terapêutica com etanercept houve uma melhoria significativa da rigidez arterial (traduzida por uma melhoria do AIX), sendo acompanhada por uma redução concomitante da atividade da doença e dos marcadores de inflamação (especialmente a PCR). Pelo contrário, Van Doornum *et al.* (2005) mostraram que, em doentes com AR tratados durante 6 semanas com infliximab, etanercept ou adalimumab, apesar de haver resposta clínica significativa (redução significativa do DAS28), não houve qualquer alteração da rigidez arterial traduzida por alterações AIX.

Desta forma, os resultados dos estudos existentes até ao momento são controversos relativamente à influência dos anti-TNF α na rigidez arterial (Kerekes *et al.* (2009)). No entanto, é preciso ter em conta que nos diversos estudos foram utilizados diferentes fármacos anti-TNF α , bem como medidas diferentes para estimar a rigidez arterial (VOP e AIX), pelo que os resultados podem não ser comparáveis (Kerekes *et al.* (2009)).

Perfil lipídico

Relativamente ao perfil lipídico, verificou-se que o tratamento com infliximab aumenta significativamente tanto os níveis de colesterol total, como os níveis de colesterol HDL, não havendo melhoria do perfil aterogénico destes doentes (Vis *et al.* (2005)). Foram obtidos resultados semelhantes por Serio *et al.* (2006), tendo sido estudados doentes tratados com infliximab, etanercept ou adalimumab. No estudo realizado por Tam *et al.* (2007), o tratamento com infliximab resultou num aumento significativo dos níveis de colesterol total, colesterol

HDL, colesterol LDL e triglicerídeos. No entanto, o índice aterogénico (razão colesterol total/HDL) e a razão LDL/HDL não sofreu alterações com o tratamento anti-TNF α (Tam *et al.* (2007)). Assim, na maioria dos estudos realizados até ao momento, apesar de o infliximab alterar o perfil lipídico, não há qualquer alteração do índice aterogénico.

Apesar dos resultados que parecem indicar que a terapêutica com anti-TNF α altera o perfil lipídico, há estudos que falharam em demonstrar qualquer efeito dos anti-TNF α sobre o este. Assim, no estudo realizado por Kiortsis *et al.* (2006) verificou-se que, após 6 meses de terapêutica com infliximab, não houve alteração dos níveis de colesterol HDL, nem da razão colesterol total/HDL e triglicerídeos/HDL. Também o estudo de Soubrier *et al.* (2008) não conseguiu demonstrar qualquer efeito da terapêutica com infliximab, adalimumab ou etanercept no perfil lipídico dos doentes com AR. Adicionalmente, no estudo de Saiki *et al.* (2007), a terapêutica com infliximab em doentes com AR refratária resultou no aumento dos níveis de colesterol VLDL e triglicerídeos. Apesar de este resultado não ter sido corroborado por estudos com uma amostra maior, os níveis de triglicerídeos devem ser monitorizados nos doentes a fazer terapêutica com infliximab (Kerekes *et al.* (2009)).

Para tentar avaliar o efeito a longo prazo da terapêutica com anti-TNF α , foi realizado um estudo em que se fez terapêutica com infliximab, tendo um grupo de doentes sido seguido durante 6 meses e outro grupo durante 1 ano (Popa *et al.* (2007)). Os efeitos a curto prazo da terapêutica com infliximab no perfil lipídico parecem ser benéficos. No entanto, as concentrações de colesterol total, colesterol LDL e o índice aterogénico aumentaram após os 6 meses de terapêutica (Popa *et al.* (2007)). Assim, a longo prazo da terapêutica com anti-TNF α parece ser aterogénica (Popa *et al.* (2007)).

Relativamente aos outros fármacos anti-TNF α , um estudo mostrou que a terapêutica com adalimumab aumenta significativamente os níveis de colesterol HDL, não havendo alteração dos níveis de triglicerídeos e colesterol LDL, o que sugere um efeito favorável do adalimumab sobre a razão HDL/LDL. (Popa *et al.* (2005)). Um outro estudo mostrou a redução do índice aterogénico após 12 semanas de terapêutica com adalimumab (Gonzalez-Juanatey *et al.* (2006a)). O estudo realizado por Garcés *et al.* (2008) mostrou que a terapêutica com etanercept aumenta os níveis de colesterol HDL, não alterando os níveis de colesterol total ou LDL.

Os diferentes fármacos anti-TNF α parecem ter diferentes efeitos sobre o perfil lipídico dos doentes com AR (Kerekes *et al.* (2009)). Assim, enquanto a terapêutica a longo prazo com

infliximab parece ter um efeito pró-aterogénico, a terapêutica com etanercept ou adalimumab parece estar associada a um perfil lipídico menos aterogénico. Uma possível explicação para estas diferenças pode ser o facto de o infliximab apenas inibir o TNF α , enquanto o etanercept inibe tanto o TNF α como a linfotóxina- α (Kerekes *et al.* (2009)). A linfotóxina- α tem um potencial aterogénico superior ao TNF α , pelo que a sua inibição pelo etanercept pode resultar num perfil lipídico menos aterogénico comparativamente ao infliximab (Kerekes *et al.* (2009)).

Insulino-resistência

O efeito dos anti-TNF α sobre a insulino-resistência que se verifica na AR foi avaliado num estudo realizado por Kiortsis *et al.* (2005), tendo sido demonstrado que o infliximab tem efeitos benéficos sobre a insulino-resistência. No entanto, este estudo não conseguiu demonstrar uma relação entre a diminuição da insulino-resistência e a inflamação sistémica. Um outro estudo (Gonzalez-Gay *et al.* (2006a)) mostrou uma diminuição rápida e significativa nos níveis de insulina duas horas após uma infusão de infliximab, havendo ainda redução do índice insulina/glicose e melhoria da insulino-resistência. No entanto, não foi investigado se este efeito se mantém a longo prazo.

A adiponectina é uma proteína produzida pelos adipócitos e está envolvida no metabolismo dos lípidos e dos carboidratos, apresentando uma relação estreita com a patogénese da insulino-resistência (Serelis *et al.* (2008)). Verifica-se que há uma relação inversa entre os níveis de adiponectina e os níveis de TNF α (Serelis *et al.* (2008)). Sabe-se ainda que os níveis de adiponectina estão diminuídos na DM e na doença coronária, havendo uma correlação inversa entre os seus níveis e o risco de eventos CV (Serelis *et al.* (2008)). O estudo de Serelis *et al.* (2008) mostrou que após 1 ano de terapêutica com infliximab ou adalimumab, os doentes com AR apresentavam um aumento dos níveis de adiponectina, resultando num perfil CV mais favorável. Os resultados deste estudo são concordantes com os obtidos por Komai *et al.* (2007). No entanto, os resultados são contraditórios relativamente aos publicados por Harle *et al.* (2006). Neste estudo após 12 semanas de terapêutica com adalimumab não houve alteração significativa dos níveis de adiponectina.

Células endoteliais progenitoras (EPCs)

Relativamente às células endoteliais progenitoras (EPCs), têm sido realizados vários estudos para estudar o efeito dos anti-TNF α sobre o número e função destas células. A terapêutica com uma única dose de infliximab resultou num aumento de cerca de 33% no número de células EPC circulantes, tendo-se verificado ainda um aumento da capacidade de adesão e diferenciação (Ablin *et al.* (2006)). As alterações verificadas correlacionam-se com a resposta clínica evidenciada pelo DAS28 (Ablin *et al.* (2006)). Este estudo vem corroborar os resultados do estudo de Grisar *et al.* (2005), no qual a terapêutica com anti-TNF α resultou num aumento do número de células EPC para níveis semelhantes aos de indivíduos saudáveis. Uma vez que as células EPC estão envolvidas no processo de reparação vascular, nomeadamente após isquemia, o aumento do seu número e melhoria da sua função pode ser um dos mecanismos pelos quais a terapêutica com anti-TNF α diminui a vasculopatia associada à AR, o que pode traduzir-se por uma diminuição da morbilidade e mortalidade CV (Ablin *et al.* (2006)).

Células CD4⁺CD28⁻

Uma vez que as células CD4⁺CD28⁻ estão aumentadas nos doentes com AR, vários estudos têm sido realizados para avaliar o efeito do TNF α sobre esta população de células. Vários estudos *in vitro* mostraram que o TNF α é capaz de silenciar a transcrição do gene *CD28* (Bryl *et al.* (2001), Lewis *et al.* (2004)). No estudo realizado por Bryl *et al.* (2005) verificou-se que *in vivo* há uma diminuição da expressão do gene *CD28*, havendo uma correlação com os níveis aumentados de TNF α nestes doentes. Adicionalmente, verificou-se que nos doentes que são submetidos a terapêutica com infliximab há uma normalização da expressão do gene *CD28*, atingindo níveis semelhantes aos dos indivíduos saudáveis ao fim de 3 meses de terapêutica (Bryl *et al.* (2005)).

Alterações hemostase

Ingegnoli *et al.* (2008) mostraram pela primeira vez que os marcadores pró-trombóticos podem ser reduzidos pela utilização de fármacos anti-TNF α no tratamento da AR. Foram estudados doentes com AR submetidos a terapêutica com infliximab, tendo sido determinados os

níveis de marcadores inflamatórios (PCR e VS), marcadores pró-trombóticos (fragmento 1+2 da protrombina (F1+2) e D-dímeros), níveis de TNF α e atividade da doença (DAS28) antes e após catorze semanas de terapêutica. Os marcadores inflamatórios e pró-trombóticos foram determinados também uma hora após a infusão de infliximab. Este estudo permitiu determinar que após catorze semanas de terapêutica com infliximab houve uma diminuição significativa dos marcadores inflamatórios e pró-trombóticos, tendo sido também registada uma diminuição dos marcadores pró-trombóticos e do TNF α 1h após a infusão de infliximab (Ingegnoli *et al.* (2008)). Sabe-se que níveis aumentados de F1+2 e D-dímeros estão associados a risco de eventos trombóticos coronários. Assim, os resultados deste estudo sugerem que a terapêutica anti-TNF α poderá ser fulcral na diminuição do risco trombótico nos doentes com AR, atuando quer a nível da redução da inflamação sistémica, quer a nível dos mecanismos de coagulação (Ingegnoli *et al.* (2008)). Um outro estudo (Charles *et al.* (1999)) mostrou uma redução dos níveis de fibrinogénio após 28 dias de terapêutica com infliximab.

Eventos cardiovasculares

Após descrever os efeitos dos anti-TNF α sobre a aterosclerose, função endotelial, rigidez arterial, perfil lipídico, insulino-resistência, células EPC, células CD4⁺CD28⁻ e alterações da hemostase, é importante saber se o efeito dos anti-TNF α tem influência sobre a morbilidade e mortalidade CV. Segundo Jacobsson *et al.* (2005) a taxa de incidência de primeiros eventos CV nos doentes tratados com infliximab ou etanercept é menos de metade da taxa de incidência verificada nos doentes não submetidos a esta terapêutica. Um outro estudo realizado por Dixon *et al.* (2007b) mostrou que não há diferença entre a incidência de EAM nos doentes com AR tratados com anti-TNF α comparativamente com os doentes tratados com DMARDs não biológicos. No entanto, ao fazer a comparação entre os doentes que responderam à terapêutica com anti-TNF α e os doentes que não responderam a esta terapêutica, verificou-se que o risco de EAM está significativamente diminuído no grupo de doentes que respondem à terapêutica com anti-TNF α (Dixon *et al.* (2007b)). Recentemente, Greenberg *et al.* (2011) mostraram que a terapêutica anti-TNF α reduz significativamente o risco de eventos CV comparativamente à terapêutica com DMARDs não biológicos (nomeadamente metotrexato), corroborando assim os resultados de estudos anteriores. A meta-análise realizada por Bernabe *et al.* (2011) veio suportar a hipótese de que a terapêutica com anti-TNF α está associada a uma diminuição do risco de eventos CV nos doentes com AR. Este estudo mostrou ainda que o efeito dos anti-TNF α se

manteve estável ao longo do tempo, sendo transversal às diversas etnias, grupos socioeconómicos e diversas faixas etárias (Bernabe *et al.* (2011)). No entanto, esta meta-análise não conseguiu demonstrar qual o mecanismo responsável pela diminuição do risco de eventos CV nestes doentes (Bernabe *et al.* (2011)). São colocadas várias hipóteses para explicar esta diminuição no risco de desenvolvimento de eventos CV, nomeadamente diminuição da inflamação e controlo da AR, diminuição da utilização de fármacos com efeitos deletérios a nível CV (nomeadamente AINEs e corticóides) ou efeito direto dos anti-TNF α (Bernabe *et al.* (2011)). Segundo Peters *et al.* (2010a), o controlo agressivo e precoce da AR com anti-TNF α pode levar à redução do risco de eventos CV por dois mecanismos: 1) efeito direto da terapêutica anti-TNF α na inflamação; 2) a melhoria da inflamação articular permite maior atividade física, o que reduz os fatores de risco CV tradicionais, nomeadamente DM e hipertensão arterial.

No entanto, o estudo de Solomon *et al.* (2006) não mostrou qualquer efeito da terapêutica anti-TNF α sobre a incidência de eventos CV, comparativamente à terapêutica com metotrexato.

Os estudos realizados até ao momento suportam a teoria de que a inflamação sistémica tem um papel fulcral no desenvolvimento de eventos CV (nomeadamente EAM) e que a terapêutica anti-TNF α representa uma estratégia importante para diminuir a mortalidade CV nos doentes com AR.

Insuficiência cardíaca e terapêutica anti-TNF α na AR

A elevação dos níveis de TNF α que se verifica na IC e o facto de os níveis de TNF α apresentarem um forte valor preditivo de prognóstico desfavorável na IC, levou à realização de estudos sobre a terapêutica anti-TNF α na IC severa (Dixon *et al.* (2007a)). Dois estudos com o etanercept foram interrompidos precocemente por se verificar a falta de eficácia (Mann *et al.* (2004)), tendo sido demonstrado que o infliximab em doses elevadas (10 mg/Kg) tem efeitos deletérios nos doentes com insuficiência cardíaca moderada a severa (Chung *et al.* (2003)). Assim, a insuficiência cardíaca severa (classes NYHA III e IV) é uma contra indicação para a terapêutica com anti-TNF α em doentes com AR. Apesar desta contra indicação, os estudos epidemiológicos não têm mostrado de forma consistente a existência desta associação. Assim, segundo Wolfe *et al.* (2004), os doentes com AR que receberam terapêutica anti-TNF α (infliximab ou etanercept) apresentam uma redução significativa na incidência de IC,

comparativamente aos doentes não submetidos a esta terapêutica. Curtis *et al.* (2007) avaliaram o risco de desenvolvimento de IC em doentes com AR e idade inferior a 50 anos tratados com anti-TNF α (infliximab ou etanercept), tendo mostrado um aumento ligeiro do risco (estatisticamente não significativo) de desenvolvimento de IC. Adicionalmente, um estudo recente por Listing *et al.* (2008) mostrou que a inibição do TNF α que eficazmente diminui a atividade inflamatória na AR tem provavelmente mais benefícios do que riscos relativamente ao risco desenvolvimento de IC, especialmente quando não usado em combinação com corticóides ou COXIBs. O estudo de Cole *et al.* (2007) avaliou a taxa de incidência de novos casos de IC ou exacerbações de IC após terapêutica com pelo menos uma dose de infliximab, etanercept ou adalimumab, tendo concluído que não há diferenças significativas na incidência de IC ou mortalidade, comparativamente com os doentes com AR tratados com outros fármacos e doentes sem AR. De facto, os doentes com AR que receberam terapêutica anti-TNF α apresentam uma tendência de menor mortalidade, comparativamente aos grupos controlo. Outro estudo veio também mostrar que nos doentes submetidos a terapêutica anti-TNF α (infliximab ou etanercept) apresentam um risco inferior de desenvolver IC, comparativamente aos doentes tratados com outros DMARDs (Bernatsky *et al.* (2005)). Também o estudo de Peters *et al.* (2010b) mostrou que a terapêutica anti-TNF α (adalimumab) em doentes com AR sem evidência de IC, resulta numa diminuição dos níveis do péptido natriurético cerebral, sugerindo que não tratar estes doentes com anti-TNF α induz a uma deterioração da função cardíaca. Este estudo mostrou ainda que a terapêutica anti-TNF α apresenta potencialmente uma boa relação risco/benefício.

Contrariamente aos estudos referidos anteriormente, foi demonstrado que a terapêutica anti-TNF α aumenta o risco de primeira hospitalização e exacerbação de IC em doentes idosos com AR (Setoguchi *et al.* (2008)). No entanto, este estudo avaliou doentes com uma média de idades superior, havendo em cerca de 30% dos casos doença cardíaca estrutural (Setoguchi *et al.* (2008)). Assim, uma hipótese que pode explicar a discrepância entre os resultados deste estudo relativamente aos estudos anteriormente descritos, é o facto de o TNF α poder mediar o processo de disfunção do miocárdio numa fase precoce, sendo protetor numa fase mais avançada da doença (Setoguchi *et al.* (2008)). Um estudo por Kwon *et al.* (2005) avaliou 47 casos (38 dos quais era doentes com AR) de IC após terapêutica com anti-TNF α (etanercept ou infliximab), tendo concluído que nos doentes com AR, metade dos doentes com IC *de novo* não apresentavam fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de IC (nomeadamente EAM prévio, doença coronária, hipertensão arterial ou DM) e 10 dos doentes tinham idade inferior a 50 anos. Desta forma, os autores concluíram que numa fração de doentes com AR, a terapêutica

anti-TNF α pode levar ao aparecimento de IC de novo ou exacerbar uma IC pré-existente (Kwon *et al.* (2005)).

Conclusões

A AR está associada a um risco CV elevado que contribui para a mortalidade aumentada e diminuição da esperança média de vida. Na última década foram realizados muitos estudos para tentar perceber a extensão e severidade da aterosclerose e da doença CV nos doentes com AR, bem como os mecanismos subjacentes. No entanto, ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos moleculares que originam a aterosclerose precoce nestes doentes e qual a ligação entre a inflamação, fatores de risco tradicionais e não tradicionais, aterosclerose e eventos CV. Sabe-se que o TNF α tem um papel fundamental tanto no desenvolvimento da aterosclerose como na IC. Relativamente aos efeitos dos anti- α TNF na morbilidade e mortalidade CV na AR, numerosos estudos têm sido desenvolvidos nos últimos 10 anos. Os estudos realizados têm mostrado que os anti-TNF α são importantes para o controlo da aterosclerose, uma vez que melhoram a disfunção endotelial, rigidez arterial e insulino-resistência. Adicionalmente, estes fármacos permitem uma redução do EIMC, aumentando ainda a expressão do CD28 nas células CD4⁺, as EPCs e o colesterol HDL. Os anti-TNF α diminuem os marcadores de inflamação, bem como as proteínas envolvidas na hemostase, diminuindo assim o estado pró-trombótico observado em muitos doentes com AR. Relativamente à mortalidade por eventos CV, vários estudos têm demonstrado que o tratamento com anti-TNF α está associado a uma redução do risco de ocorrência do primeiro evento CV. No entanto, em alguns estudos, a terapêutica com estes fármacos parece estar associada a um aumento da mortalidade em doentes com IC. Assim, estes fármacos parecem ter um efeito complexo nos doentes com AR, uma vez que podem promover IC mas ao mesmo tempo controlar a inflamação e a aterogénese.

Bibliografia

Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V, Elkayam O, Paran D, Caspi D, George J. (2006) Effect of anti-TNF α treatment in circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis. *Life Sciences* 79: 2364–2369.

Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. (2003) Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 22 (2): 84–88.

Anker SD, Coats AJ. (2002) How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 86: 123–30.

Avalos I, Chung CP, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Kurnik D, *et al.* (2007) Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J Rheumatol* 34: 2388–94.

Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 59 (12): 1690–1697.

Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. (2002) Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 1(6): 338–347.

Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA (2011) Systematic review and Meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 63 (4): 522–529.

Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. (2005) Antirheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44: 677–680.

Bilsborough W, Keen H, Taylor A. (2006) Anti-tumor necrosis factor- α therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 26: 1125–1131.

Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, *et al.* (2008) TNF α blockade induces a reversible but transient effect of endothelial dysfunction in patients with longstanding severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 27: 833–839.

Bryl E, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. (2001) Down-regulation of CD28 expression by TNF- α . *J Immunol* 167: 3231–8.

Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, Witowsky JM, Weyand CM, Goronzy JJ. (2005) Modulation of CD28 expression with anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 174 (10): 2996–3003.

Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, *et al.* (1999) Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 163: 1521–8.

Chung ES, Packer M, Lo KH, *et al.* (2003) Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 107: 3133–40.

Cole J, Busti A, Kazi S. (2007) The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int* 27: 369–373.

Crosby JR, Kaminski WE, Schatterman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, *et al.* (2000) Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. *Circ Res* 87: 728–30.

Curtis JR, Kramer JM, Martin C, *et al.* (2007) Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 46 (11): 1688–1693.

Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Kenneth GS, Teng GG. (2008) Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 20: 327–333.

Davis JM, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. (2008) The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 58 (9): 2603–2611.

Del Porto F, Lagana B, Lai S, *et al.* (2007) Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46: 1111–5.

Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 44: 2737–45.

Del Rincon I, O’Leary DH, Freeman GL, Escalante A. (2007) Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 195 (2): 354–360.

Dessein PH, Joffe BI (2006) Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 2765–75.

Dixon WG, Symmons DPM. (2007a) What effects might anti-TNF α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF α in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 66: 1132–1136.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M, *et al.* (2007b) Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 56: 2905–2912.

Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. (1992) Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257: 387–9.

Friedewald VE, Ganz P, Kremer JM, Mease PJ, O'Dell JR, Pearson TA, Ram CVS, Ridker PM, Salmon JE, Roberts WC. (2010) AJC Editor's Consensus: Rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 106: 442–447.

Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JFF. (2009) Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48: 1418–1423.

Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, *et al.* (2006a) Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 24: 83–6.

Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta, De Matias JM, *et al.* (2006b) Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp. Rheumatol* 24: 373–379.

Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, *et al.* (2003) HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1(114): 647–52.

Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, *et al.* (2004) Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. *Arthritis Rheum* 51: 447–450.

Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade, *et al.* (2006a) Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 24: 309–390.

Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, *et al.* (2006b) Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 55: 150–3.

Grisar J, Aletha D, Steiner CW, *et al.* (2005) Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 18 (111): 204–211.

Goodson N, Symmons D. (2002) Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. *Ann Rheum Dis* 61(11): 955–956.

Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, *et al.* (2011) Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70: 576–582.

Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Seidinger D, Weigel G, Schwarzingner I, Wolozczuk W, Steiner G, Smolen JS. (2005) Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 111(2): 204–211.

Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. (2007) Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther* 9(6): R116.

Hannawi S, Marwick TH, Thomas R. (2009) Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 11: R51.

Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M *et al.* (2006) No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumor necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 970–971.

Hill JM, Zalos G, Halcox JP, *et al.* (2003) Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N Eng J Med* 348(13): 593–600.

Hürlimann D, Forster A, Noll G, *et al.* (2002) Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 106(22): 2184–2187.

Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, *et al.* (2001) Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 44(12): 2761–7.

- Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, Meroni PR, Cugno M. (2008) Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: Effects of tumor necrosis factor- α blockade *Journal of Autoimmunity* 31: 175–179
- Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. (2004) Effect of anti TNF α therapy on arterial diameter and wall shear *stress* and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 177: 113–118.
- Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe, *et al.* (2005) Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32: 1213–1218.
- Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, *et al.* (2007) Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66: 670–5.
- John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. (2009) Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:71–82.
- Kaplan MJ. (2006) Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18:289–297.
- Kaplan MJ. (2010) Cardiovascular complication of Rheumatoid Arthritis – Assessment, prevention and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 36(2): 405–426.
- Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, *et al.* (2008) Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 35: 398–406.
- Kerekes G, Soltész P, Dér H, Veres K, Szabó Z, Végvári A, *et al.* (2009) Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Contemporary Challenges in Autoimmunity* 1173: 814–821.

Kiortsis, D.N., A.K. Mavridis, T.D. Filippatos, *et al.* (2006) Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33: 921–923.

Komai N, Morita Y, Sakuta T *et al.* (2007) Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17: 385–390.

Kramer HR, Giles JT, (2011) Cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: progress, debate and opportunity. *Arthritis Care & Research* 63(4): 484–499.

Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, *et al.* (2003) Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 138: 807–11.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, *et al.* (2001) Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37: 1236–41.

Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al.* (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 323: 236–41.

Lewis DE, Merched-Sauvage M, Goronzy JJ, Weyand CM, Vallejo AN. (2004) Tumor necrosis factor- α and CD80 modulate CD28 expression through a similar mechanism of T-cell receptor-independent inhibition of transcription. *J Biol Chem* 279: 29130–8.

Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTierman CF, Draviam R, Watkins SC, *et al.* (2000) Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor can be modulated by anti-tumor necrosis factor therapy. *Proc Natl Acad Sci* 97: 12746–51.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135–43.

Libby P. (2008) Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 121: 21–31.

Listing J, Strangfeld A, Kekow J, *et al.* (2008) Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 58(3): 667–677.

Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, *et al.* (2006) Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 114(12): 1185–92.

Mann DL. (2003) Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Ann Rev Physiol* 65: 81–101.

Mann DL, McMurray JJ, Packer M, *et al.* (2004) Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 109: 1594–602.

Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ. (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52(2):402–411.

McEntegart A, Capell HA, Crearan D, *et al.* (2001) Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 40: 640–4.

Navab M, Yu R, Gharavi N, *et al.* (2007) High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep* 9: 244–8.

Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. (2005) The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 52: 3039–3044.

Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H. (2006) Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54(1): 60–67.

Ozbalkana Z, Efe C, Cesur M, Ertekd S, Nasiroglu N, Berneise K, Rizzog M. (2010) An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 212: 377–382.

Panas D, Khadour FH, Szabo C, Schulz R. (1998) Proinflammatory cytokines depress cardiac efficiency by a nitric oxid-dependent mechanism. *Am J Physiol* 275: 1016–23.

Pasceri V, Yeh ET. (1999) A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 100: 2124–6.

Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, *et al.* (2010a) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 325–31.

Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, *et al.* (2010b) TNF α blockade therapy reduces circulating NTproBNP levels in RA patients with active disease: results from prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 69: 1281–1285.

Pieringer H, Schumacher S, Stuby U, Biesenbach G. (2009) Augmentation index and large-artery remodeling in patients with longstanding rheumatoid arthritis compared with healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* 39: 163–9.

Pieringer H, Pichler M. (2011) Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *Q J Med* 104: 13–26.

Popa, C., F.H. Van Der Hoogen, T.R. Radstake, *et al.* (2007) Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66: 1503–1507.

Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. (2001) Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 20(2):123–127.

Ross R. (1999) Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340(2):115–26.

Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB. (2009) Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* Jan 60 (1):22–29.

Saiki O, Takao R, Naruse Y, *et al.* (2007) Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **34**: 1997–2004.

Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, Ferraccioli G. (2005) TNF α , rheumatoid arthritis and heart failure: a rheumatological dilemma. *Autoimmunity Reviews* 4: 153–161.

Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. (2003) Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 16(108): 2957–63.

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376: 1094–1108

Serelis J, Kontogianni MD, Katsiogiannis S, Bletsas M, Tektonidou MG, Skopouli FN. (2008) Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 27: 795–797.

Seriolo B, Paolino S, Sulli A, *et al.* (2006) Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1069: 414–419.

Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, *et al.* (2008) Tumor necrosis factor- α antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 156(2): 336–341.

Shah A, St. Clair EW. (2011) Rheumatoid Arthritis. In: *Harrison’s Principles of Internal Medicine* (Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J), pp 2738-2751, McGraw-Hill.

- Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, Raptopoulou A, Kritikos H, Tsetis D, Boumpas DT. (2009) Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 38(1): 6–10.
- Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. (2004) Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50(11): 3444–3449.
- Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, Schneeweiss S. (2006) Immunosuppressive Medications and Hospitalization for Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 54(12): 3790–3798.
- Soubrier M, Jouanel P, Mathieu S, *et al.* (2008) Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 75: 22–24.
- Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, *et al.* (2009) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 29 (10): 1702–1708.
- Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, *et al.* (2007) Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 26: 1495–1498.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. (2002) Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 46: 862–873.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. (2005) Tumor necrosis factor antagonists improve the disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 44: 1428-1432.
- Vaudo G, Marchesi S, Gerli R. (2004) Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 63(1): 31–35.

Veale DJ, Maple C, Kirk G, McLaren M, Belch JJ. (1998) Soluble cell adhesion molecules — P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 27: 296–9.

Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, *et al.* (2005) Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32: 252–255.

von Haefling S, Jankowska EA, Anker SD. (2004) Tumor necrosis factor- α and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications. *Basic Res Cardiol* 99: 18–28.

Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. (1999) Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 26(12): 2562–2571.

Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, *et al.* (2005) Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multivessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 7(5): R984–991.

Weber KT. (1989) Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13: 1637–52.

White D, Fayed S, Doube A. (2006) Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 119(119): 2125.

Wolfe F, Michaud K. (2004) Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of antitumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 116(5): 305–311.

Wong M, Oakley SP, Young L, *et al.* (2009) Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 1277–1284.

Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. (1993) Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 92: 2303–12.