

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL-PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-
OESTE-CURSO DE MESTRADO**

DELICIO GONÇALVES DA SILVA JUNIOR

**DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE DO
AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS**

**CAMPO GRANDE, MS
2016**

DELICIO GONÇALVES DA SILVA JUNIOR

**DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM ESPONDILOARTRITE DO
AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS**

Dissertação para a obtenção do grau de mestre
em Saúde e Desenvolvimento da Região
Centro - Oeste da Universidade Federal de Mato
Grosso do Sul.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Izaias Pereira da Costa

Campo Grande, MS

2016

**DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM EPA DO AMBULATÓRIO
DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro - Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Izaias Pereira da Costa.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito_____.

Campo Grande, 01 de abril de 2016

BANCA EXAMINADORA

NOTA/CONCEITO

Prof.Dr. Izais Pereira da Costa
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof. Dra.Lourdes Zelia Zanoni Consolo
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof.Dr.Celio Roberto Gonçalves
Universidade de São Paulo

Campo Grande, MS

2016

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais,
meus primeiros e eternos mestres.

Á todos de minha família,
que mantêm vivos a satisfação e o desejo de ser exemplo.

Aos meus queridos filhos e esposa amada,
principal razão para meus passos e planos.

A meus mestres,
pela arte com que me despertaram para a ciência.

A meus pacientes,
pela confiança e pela oportunidade de ajudar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente meu orientador pela confiança em mim depositada e por suas sábias e impressindíveis sugestões. Agradeço a equipe de médicos, residentes e funcionários do serviço de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS pelo apoio e auxílio na fase de coletas de dados. Agradeço ao professor Albert Schiavato pelas orientações e contribuições nas análises estatísticas. Agradecimento especial á enfermeira Leslie por toda dedicação, suporte e carinho com que me euxiliou durante toda as fases do trabalho. Finalmente agradeço aos colegas do serviço de cardiologia do Hospital Universitario da UFMS, mas especialmente aos residentes de cardiologia por toda paciencia durante minhas ausências e sobrecargas de agendas.

Cada dia sabemos mais e entendemos menos.

Albert Einstein

RESUMO

DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM ESPONDILOATRITE DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS

Introdução: As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbimortalidade na atualidade e tem prevalência particular em determinados grupos de indivíduos, principalmente quando expostos a um maior grau de inflamação. As doenças reumáticas expõem seus portadores a essa condição de risco cardiovascular aumentado tendo sido recentemente associadas à espondiloartrite (EpA). Relacionadas ao sistema de histocompatibilidade HLA, as EpAs podem apresentar variações fenotípicas em diferentes populações e consequências cardiovasculares também diversas. **Objetivos:** Estimar a prevalência de doença cardiovascular (DCV) e o perfil de risco cardiovascular, correlacionando o tempo de diagnóstico e atividade da EpA em pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS. **Métodos:** 50 pacientes com EpA (EpA) comparados por estudo transversal com grupo controle (GC). Excluídos diabéticos, indígenas e gestantes. Submetidos a dosagem do perfil lipídico e marcadores inflamatórios, a eletrocardiograma, ecocardiograma, ultrassom de carótida e estratificados quanto ao risco cardiovascular global. Os com EpA tiveram avaliados a atividade e comprometimento da doença (BASMI, BASDAI, BASFI e ASDAS). **Resultados:** Idade média: $42,46 \pm 1,23$ anos, tempo de diagnóstico EpA: $9,58 \pm 1,20$ anos. Não houve diferença da estratificação de risco cardiovascular entre os grupos com maioria em intermediário e alto (EpA: 52% e CG: 62%, $p=0,258$). Prevalência de DCV manifesta baixa ($\sim 2\%$), sem diferença entre os grupos, com exceção de bloqueio de ramo direito (EpA: 14% e CG: 2%, $p=0,027$). Prevalência de DCV subclínica sem diferença estatística entre os grupos, porém com médias de espessura íntima de carótidas (EpA: $1,6 \pm 0,04$ e CG: $0,7 \pm 0,00$, $p=0,016$) e microalbuminúria (EpA: $8,01 \pm 1,76$ e CG: $3,87 \pm 0,95$, $p=0,042$) maiores no grupo com EpA. Não houve correlação entre atividade da doença ou marcadores inflamatórios e doença cardiovascular, mas sim com tempo de diagnóstico de EpA e espessura íntima média de carótida ($p=0,039$, $r=0,328$). **Conclusões:** A prevalência de DCV e fatores de risco foi semelhante entre os grupos. O grau de aterosclerose subclínica foi maior na EpA, relacionada ao tempo do diagnóstico e independente dos fatores de risco cardiovascular ou grau de inflamação. A maioria dos espondiloartríticos está expostos a risco cardiovascular elevado.

DESCRIPTORIOS: Doença cardiovascular, Espondiloartrite, fatores de risco.

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR DISEASE IN SPONDYLOARTHRITIS OUTPATIENTS OF THE UFMS UNIVERSITY HOSPITAL CLINIC OF RHEUMATOLOGY

Introduction: Cardiovascular diseases are a major cause of morbidity and mortality today. Despite its wide distribution, it presents particularly prevalent in certain groups of individuals, particularly when exposed to a higher degree of inflammation, giving increased cardiovascular risk. Rheumatic diseases expose their holders to this increased cardiovascular risk condition; however only recently have been associated with spondyloarthritis. For being a classically autoimmune disease related to HLA histocompatibility system, spondyloarthritis may present phenotypic variations in different ethnic groups with possible diverse cardiovascular consequences.

Objectives: To estimate the prevalence of cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular risk profile by correlating the time of diagnosis and activity of spondyloarthritis in rheumatology outpatients at the University Hospital of UFMS.

Methods: 50 patients with spondyloarthritis (SpA) compared by cross-sectional study with a control group (CG). Excluded diabetics, indigenous and pregnant women. Both group had measurement of lipid profile and inflammatory markers, ECG, echocardiogram, carotid ultrasonography and were stratified by global cardiovascular risk. The spondyloarthritis patients had evaluated the activity and commitment of the disease (BASMI, BASDAI, BASFI and ASDAS). **Results:** Average age: 42.46 ± 1.23 years, SpA diagnostic time: 9.58 ± 1.20 years. There was no difference in cardiovascular risk stratification among the groups most at intermediate and high risk (SpA: 52% and CG: 62%, $p = 0.258$). Prevalence CVD manifests was low ($\sim 2\%$), with no difference between groups, except for right bundle branch block (SpA: 14% and CG: 2%, $p = 0.027$). There was no statistical difference of subclinical CVD between the groups, but with averages of carotid intima-media thickness (SpA: 1.6 ± 0.04 and CG: 0.7 ± 0.00 , $p = 0.016$) and microalbuminuria (SpA: 8.01 and GC $1.76 \pm 3.87 \pm 0.95$, $p = 0.042$) higher in the group with SpA. There was no correlation between disease activity and inflammatory markers and cardiovascular disease, but with time diagnostic SpA and intima-media thickness of carotid artery ($p = 0.039$, $r = 0.328$). **Conclusions:** The prevalence of CVD risk factors was similar between groups. The degree of subclinical atherosclerosis was higher in spondyloarthritis, related to the time of diagnosis and independent cardiovascular risk factors or degree of inflammation. Most of SpA patients are exposed to high cardiovascular risk.

KEYWORDS: cardiovascular disease, espondyloarthritis, risk factors

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO -----	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA-----	17
3 OBJETIVOS-----	26
3.1 Primário-----	26
3.2 Específicos-----	26
4 METODOLOGIA-----	27
4.1 Delineamento do Estudo-----	27
4.2 Amostragem-----	27
4.3 Aspectos Éticos-----	27
4.4 Análise Laboratorial-----	27
4.5 Critérios de Inclusão-----	28
4.6 Critérios de Exclusão-----	29
4.7 Critérios para Comprovação de DCV manifesta-----	29
4.8 Critérios para Comprovação de DCV subclínica-----	30
4.9 Avaliação de Risco Cardiovascular-----	31
4.10 Avaliação da Atividade da Doença Espondiloartrítica-----	32
4.11 Eletrocardiograma-----	34
4.12 Ecocardiograma-----	34
4.13 Ultrassom de Carótidas-----	35
5 RESULTADOS-----	37
5.1 Características gerais-----	37
5.2 Fatores de Risco para Doença Cardiovascular-----	38

5.3 Doença Cardiovascular Manifesta-----	40
5.4 Doença Cardiovascular Subclínica-----	42
5.5 Atividade e Dados Específicos da Doença Espondiloartrítica- -----	44
5.6 Medicamentos-----	48
6 DISCUSSÃO-----	50
7 PROPOSTAS-----	56
8 CONCLUSÃO-----	57
9 BIBLIOGRAFIA-----	58
10 APÊNDICES-----	67
APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-----	67
11 ANEXOS-----	71
ANEXO A: Questionário BASFI-----	71
ANEXO B: Formulário BASDAI-----	73
ANEXO C: Formulário BASMI-----	74
ANEXO D: Cálculo do Índice de ASDAS-PCR/VHS-----	75
ANEXO E: Estratificação de Risco Cardiovascular Global----	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE:	antinfamatórios não-esteroides
BASDAI:	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI:	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI:	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BAV:	bloqueio átrio-ventricular
BRA:	bloqueador do receptor da angiotensina
CT:	colesterol total
ECG:	eletrocardiograma
ECO:	ecocardiograma
EpA:	Espondiloartrite
DCV:	doença cardiovascular
DD:	disfunção diastólica
EA:	espondilite anquilosante
EMIC:	espessura médio-intimal de carótida
HLA:	<i>human leukocyte antigen</i>
HDL:	lipoproteína de alta densidade
IECA:	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL6:	interleucina 6
IM:	Infarto do Miocárdio
IMC:	índice de massa corpórea
ITB:	índice tornozelo braquial
LES:	lúpus eritematoso sistêmico
LDL:	lipoproteína de baixa densidade
PCR-us:	proteína C reativa ultrassensível
SM:	síndrome metabólica
TNF- α :	fator de necrose tumoral-alfa

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

VHS: velocidade de hemossedimentação

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico da espessura íntima da carótida em indivíduos sem e com espondiloartrite.-----34

Figura 2: Gráfico de correlação entre PCR-us e ADAS-PCR menor que 2-----38

Figura 3: Gráfico de correlação entre o tempo de doença (tempo de diagnóstico) e a espessura íntima da carótida-----39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados referentes às informações sociodemográficas e físicas entre os indivíduos com e sem espondiloartrite-----	29
Tabela 2: Resultados referentes aos fatores de risco cardiovascular entre os indivíduos com e sem espondiloartrite -----	30
Tabela 3: Resultados referentes à classificação de risco cardiovascular entre os indivíduos com e sem espondiloartrite-----	31
Tabela 4: Resultados referentes à doença cardiovascular manifesta entre os indivíduos com e sem espondiloartrite-----	33
Tabela 5: Resultados referentes à doença cardiovascular subclínica entre os indivíduos com e sem espondiloartrite -----	35
Tabela 5-a: Resultados referentes à doença cardiovascular subclínica entre os indivíduos com e sem espondiloartrite -----	35
Tabela 6: Resultados referentes à atividade da doença espondiloartrítica-----	36
Tabela 7: Resultados referentes aos marcadores de inflamação entre os indivíduos com e sem espondiloartrite-----	37
Tabela 8: Resultados da avaliação da correlação linear entre diversas variáveis quantitativas-----	37

1 INTRODUÇÃO

O acometimento valvular na febre reumática pode ser considerado como um dos mais antigos elos entre as doenças reumáticas e as cardiopatias (POYNTON; PAINE, 1913) seguido pela publicação de Emanuel Libman e Benjamin Sacks que, em 1924, relataram um caso de endocardite não infecciosa em uma mulher com lúpus eritematoso sistêmico. Desde então vários outros estudos mostraram elevada prevalência de acometimento cardiovascular em pacientes com doenças autoimune. O comprometimento cardiovascular pode se apresentar de várias formas como vasculites, miocardites, pericardite, endocardite, valvulopatias e arritmias (KNOCKAERT, 2006). Nesse cenário a doença aterosclerótica ganhou destaque, passando a ser entendida como um dos principais fatores de interferência na mortalidade dos pacientes com doença reumática, devendo ser investigada e abordada especialmente nessa população (VAN DOORNUM, 2002; GARGIOLO, 2013). Paralelamente, com o entendimento de que a inflamação contribui para o desenvolvimento e ocorrência das doenças cardiovasculares, a comunidade científica cardiológica tem buscado melhor conhecer essa associação e trabalhos tem sido publicados mostrando o papel da inflamação das doenças ateroscleróticas além do possível impacto das medidas anti-inflamatórias na evolução das doenças cardiovasculares (BIOSENDIAL, KASTELEIN, STROES, 2007).

Apesar de já bem descrita a maior incidência de doença cardiovascular nas doenças reumáticas, em especial na artrite reumatoide, esclerose sistêmica, vasculite sistêmica, síndrome antifosfolípide e lúpus eritematoso sistêmico; essa associação nos casos de EpAs apenas recentemente tem ganhado interesse (HORREAU, 2013; HAROON *et al.*, 2015). A maior mortalidade dos portadores de EpA quando comparados com a população geral parece guardar relação com doenças cardiovasculares, havendo autores mostrando maior incidência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais em portadores de psoríase, por exemplo (HAN, 2006). Apesar das publicações internacionais, estudos correlacionando doença cardiovascular e EpA são mais recentes, menos numerosos no Brasil e guardam especial interesse, pois a miscigenação racial característica da população brasileira, pode levar a

diferenças na ocorrência das doenças cardiovasculares nessa população considerando-se a associação entre EpA e o sistema HLA.

O objetivo desse trabalho é estimar a prevalência de doença cardiovascular nos portadores de EpA do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS e procurar correlacionar fatores de risco tradicionais e o processo inflamatório para ocorrência de doença cardiovascular.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morbimortalidade na atualidade. Dados recentes da OMS mostram que 30 % do total das mortes no mundo nas últimas décadas decorrem das Doenças Cardiovasculares (DCV), aproximadamente 17 milhões de indivíduos. (BEAGLEHOLE; BONITA, 2008; BUTLER, 2011). Dentre as doenças cardiovasculares, a doença isquêmica do coração e as cerebrovasculares correspondem à maioria dos casos, aproximadamente 25% de todas as causas de óbito no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). O Brasil acompanha as estatísticas mundiais, com uma taxa de mortalidade por doença cardiovascular de 340 mil pessoas ao ano; perto de 30% do total de óbitos no país (DATASUS, 2013).

A presença de doença cardiovascular impacta negativamente não só na expectativa, mas também na qualidade de vida da população, constituindo uma das principais causas responsáveis por incapacitação e, mesmo em suas formas subclínicas e precoces, as DCV pioram o prognóstico em longo prazo (PERK *et al.*, 2012). Grande parte dos indivíduos que se tornarão doentes cardiovasculares no transcorrer de sua vida poderia ter evolução diferente se medidas preventivas fossem tomadas. Desde a década de 50 os estudos de Framingham têm mostrado a importância de fatores predeterminantes para a ocorrência das DCV, os fatores de risco cardiovascular (MENDIS, 2010). Os fatores de risco clássicos para a ocorrência de DCV como diabetes, síndrome metabólica, dislipidemia, hipertensão, tabagismo e histórico familiar, estão assim, bem estabelecidos como preditores de eventos cardiovasculares e medidas para o controle e monitoração dos mesmos são recomendadas para a diminuição e combate das DCV (SIMÃO *et al.*, 2013).

A prevalência de sobrepeso e obesidade no Brasil tem aumentado constantemente em ambos os sexos, sendo que o país já ocupa o quarto lugar entre aqueles com maior prevalência de obesidade (WHO, 2009). Atualmente 50,1% dos homens brasileiros e 48,9% das mulheres brasileiras apresentam-se com sobrepeso (IBGE, 2010). O aumento do peso corpóreo associa-se à

ocorrência de hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes, constituindo-se em um crescente e importante fator de risco para DCVs.

Reconhecido como um dos mais importantes fatores de risco para ocorrência de DCV, o tabagismo tem apresentado queda gradual entre os brasileiros, entretanto, perto de 14% dos adultos no Brasil matem o hábito de fumar, com prevalência maior entre os homens (18%) do que entre as mulheres (12%) (PENAD, 2008).

A hipertensão arterial sistêmica definida como sendo a média de três aferições em dias diferentes iguais ou superiores a 140/90 mmHg, é o mais importante fator de risco para a ocorrência das principais formas de DCV como o acidente vascular cerebral, a insuficiência cardíaca e doença coronária. Ainda não existe um estudo de prevalência nacional de HAS, contudo, a análise 22 estudos realizados em diferentes cidades brasileiras mostra prevalências na população adulta entre 22,3% e 43,9% (média de 32,5%) (SIMÃO *et al.*, 2010).

O envelhecimento da população, o maior acesso a alimentos calóricos e industrializados, o sedentarismo e o consequente aumento da obesidade no Brasil, tem favorecido o aumento da prevalência de diabetes atingindo até 13,5% em alguns municípios (BUOSI *et al.*, 2009) o que torna este um dos principais fatores de risco atual para a ocorrência de DCV.

Entretanto em certas condições clínicas os fatores de risco tradicionais parecem não explicar totalmente a incidência de DCV (DEL RINCON *et al.*, 2001). A coronariopatia e a aterosclerose precoce em mulheres jovens com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é um dos melhores exemplos de como as doenças inflamatórias cônicas podem acometer indivíduos normalmente pouco expostos aos fatores de risco tradicionais. Mesmo com a pluralidade de manifestações extrarticulares nas reumatopatias como, por exemplo, hipertensão pulmonar e encefalites no LES, a uveíte nas EpAs e acalasia na esclerodermia, chamam a atenção o acometimento do sistema cardiovascular em grande parte desses pacientes, especialmente no território vascular (DORIA, PUTTINI, SHOENFELD, 2004). O envolvimento do sistema cardiovascular nos pacientes com doença inflamatória sistêmica autoimune não se limita, porem, ao território arterial podendo causar quadros de pericardite,

miocardite, disfunção ventricular sistólica ou diastólica, valvulopatias, ectasia de aorta e hipertensão pulmonar (KNOCKAERT, 2007) e que não estão exclusivamente relacionados à presença de fatores de risco tradicionais. Gabriel (2012) por exemplo, mostrou que os fatores de risco tradicionais explicam 80% dos casos de insuficiência cardíaca em pessoas sem artrite reumatoide, porém em pessoas com artrite reumatoide eles estariam relacionadas a apenas 40% dos casos de insuficiência cardíaca.

Existem muitos estudos correlacionando artrite reumatoide, LES e vasculites à DCV. Como levantado por Van Doornum, McCool e Wicks (2002), na artrite reumatoide, por exemplo, há uma redução de até três vezes na sobrevida, sendo a doença isquêmica cardíaca a principal causa de morte. Além disso, o risco de infarto agudo do miocárdio nesses pacientes é cerca de duas vezes maior do que na população geral, e o prognóstico após o evento tende a ser pior (PERK *et al.*, 2012). A metanálise de Avina-Zubieta (2012) com estudos observacionais realizados entre 1970 e 2005 reuniu perto de 112 mil pacientes com artrite reumatoide e encontrou um risco 50% maior de mortalidade no grupo de pacientes com artrite reumatoide quando comparado com o grupo controle.

As doenças autoimunes constituem, então, um grupo considerado de risco elevado para a ocorrência de DCV, independentemente da presença de fatores de risco clássicos associados (MARADIT-KREMERS *et al.*, 2005), havendo alguns autores que sugeriram considerar as artrites inflamatórias entre elas a espondilite e artrite psoriásica por exemplo, como um novo fator de risco para a ocorrência de DCV (JOHN; KITAS, 2012). Na estratificação do risco cardiovascular de pacientes com artrites inflamatórias Peters *et al.* (2009) descreveram a importância de algumas características nesses pacientes como o tempo de duração da doença e manifestações extrarticulares como critérios de agravamento do risco. Nesses, o risco cardiovascular calculado deveria ser multiplicado por 1,5 para conferir o risco real. Essa recomendação reforça então a importância da inflamação crônica como determinante de risco cardiovascular.

O processo inflamatório exacerbado, característico das doenças autoimunes inflamatórias, está intimamente relacionado à lesões vasculares

que participam do processo fisiopatológico de diversas DCV, podendo cursar com vasculites ou aterosclerose acelerada (MASON, LIBBY, 2014). Na sua fisiopatologia, a aterosclerose já é reconhecida como consequência do processo inflamatório endotelial local ou sistêmico, onde a disfunção endotelial, a formação de placas ateroscleróticas ou mesmo a trombose tem início na expressão de receptores inflamatórios pelo endotélio, adesão e infiltração de leucócitos e plaquetas (BISOENDIAL, KASTELEIN, STROES, 2007). Assim, a aterosclerose acelerada talvez seja a principal explicação para os elevados percentuais de morbimortalidade cardiovascular que estes pacientes apresentam (VAN DOORNUM; McCOOL; WICKS, 2002).

Níveis persistentemente aumentados de proteína C reativa (PCR-us) estão associados a risco aumentado de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (RIDKER, 1997). O nível plasmático de PCR além de ser fator de risco independente para eventos cardiovasculares, adiciona potencial de risco a outros fatores como LDL por exemplo, exercendo papel de incremento de risco cardiovascular associado (RIDKER *et al.*, 2003). A presença de PCR elevada se relaciona não só com eventos cardiovasculares mas também com pior prognóstico para mortalidade, principalmente na fase aguda da cardiopatia isquêmica, servindo inclusive como fator de avaliação de risco em procedimentos cardiovasculares (BIASUCCI, 2004). O valor preditivo tardio da PCR para eventos cardiovasculares também é descrito na literatura, como verificado no estudo GUSTO onde os autores mostraram maior risco de mortalidade após 30 dias do evento coronário agudo em pacientes com PCR elevada (JAMES *et al.*, 2003).

O conceito da interação entre inflamação e DCV, é reforçado por publicações correlacionando outros componentes do processo inflamatório com cardiopatia. Kaptoge *et al.* (2014) mostraram que citocinas, em especial a interleucina 6, são marcadores independentes para eventos cardiovasculares, , apesar de ainda pouco se poder afirmar sobre sua relação de causa e efeito.

A IL-6 é liberada por linfócitos T auxiliares tipo 2, por células apresentadoras de anticorpos e por adipócitos, sendo uma proteína intimamente relacionada ao processo inflamatório e tem importante papel na

regulação principalmente da resposta humoral, inclusive na liberação de PCR-us, com interferência no metabolismo de lipídeos e glicemia, estando marcadamente associada a síndrome metabólica. A IL-6 tem se mostrado um marcador atraente em estudos clínicos pelo poder de fornecer informações relacionadas não só ao estado inflamatório, mas também à resposta ao tratamento e à ocorrência de eventos futuros. (FISMAM; TENENBAUM, 2010). A participação de IL-6 em eventos cardiovasculares é marcante (FISMAN; ADLER; TENENBAUM, 2008) e está intimamente envolvida na fisiopatologia da doença aterosclerótica, doença esta, reconhecidamente associada à inflamação vascular (RIDKER *et al.*, 1997).

A disfunção endotelial decorrente de processos lesivos como a decorrente da inflamação sistêmica crônica característica das doenças reumáticas, predispõem à infiltração de partículas de LDL. A partir daí, monócitos migraram para camada média arterial, fagocitam o LDL transformando-se em macrófagos e, mediante sinalizadores aos linfócitos T, amplificam o processo inflamatório liberando citocinas como PCR-s e IL-6 (BISOENDIAL, KASTELEIN, STROES, 2007).

A constatação da participação da IL-6 neste processo pode ser verificada por publicações mostrando elevadas concentrações de IL-6 em placas arterioscleróticas em humanos (RUS, VLAICU, NICULESCU, 1996). Além disso, níveis plasmáticos aumentados de IL-6 estão associados à pior prognóstico cardiovascular em portadores de doença coronária, sendo inclusive, mais relevantes em pacientes com quadros coronários agudos mais instáveis (BIASUCCI *et al.* 1996). A capacidade prognóstica tardia da IL-6 também foi descrita. Fismam *et al.* (2006) por exemplo, encontraram maior mortalidade tardia relacionada a IL-6 em pacientes admitidos após quadro de síndrome coronária aguda. Portanto, o peso da inflamação como contribuinte no processo de instalação e evolução da doença vascular está bem estabelecido.

As EpAs representam um grupo de doenças reumáticas distintas porem com algumas características em comum. O quadro inflamatório crônico se caracteriza pelo acometimento predominante da coluna vertebral (axial) associado ou não à artrite de grandes articulações de membros inferiores ou inflamação das ênteses, a porção óssea de inserção de tendões e ligamentos. A sacroilíte é o achado radiológico clássico. Pacientes desse grupo de

reumatopatias representadas pela espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa e artrite associadas à enteropatias, apresentam fator reumatoide negativo, o que confere às mesmas a denominação de espondiloartropatias soronegativas (DOUGADOS *et al.* 1991; SAMPAIO-BARROS *et al.* 2007).

A multivariada de quadros clínicos motivou a criação de critérios diagnósticos para as EpAs. O Grupo Europeu de Estudo das Espondiloartropatias (ESSG) define como critérios diagnósticos maiores a dor axial inflamatória ou sinovite assimétrica predominante em membros inferiores; e critérios menores história familiar de EpA, psoríase cutânea, doença inflamatória intestinal, uretrite ou diarreia aguda prévias a artrite, dor em nádegas alternante, entesopatia e sacroilite. A ocorrência de pelo menos um critério maior e um menor confere o diagnóstico de EpA (DOUGADOS *et al.* 1991).

Em 2009 um novo conceito foi proposto pelo grupo ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) para diagnóstico das EpAs (SIEPER *et al.*, 2009). O grupo propôs a diferenciação das EpAs em axiais e em periféricas. O conceito das EpAs axiais compreende a dor lombar de ritmo inflamatório de mais de três meses de evolução, em indivíduos com menos de 45 anos de idade, a presença de sacroilite ao raios-X ou Ressonância magnética; e a presença do HLA-B27.

Para as EpAs periféricas, o conceito considera a presença de artrite ou entesite ou dactilite associados a um ou mais das características das EpAs: uveíte, psoríase, Chron/colite, infecção precedente, HLA B27, sacroilite por imagem. Caso o indivíduo não preencha essas características associadas, deverá apresentar duas ou mais das seguintes: artrite, entesite, dor lombar inflamatória (algum episódio), dactilite, história familiar de EpA.

A associação entre as EpAs e fatores genéticos representado pelo sistema HLA (*human leukocyte antigen*) já está bem estabelecida. O sistema HLA constitui-se de um conjunto de genes localizados no braço curto do cromossomo 6 tendo importante participação no sistema imune, com funções de apresentação de antígenos e marcadores celulares e na produção de fatores envolvidos na resposta inflamatória como TNF-alfa e proteínas do

complemento. O alto grau de polimorfismo do sistema HLA interfere não só na susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças autoimunes mas também nas suas formas de apresentação clínica (ALVES *et al.*, 2006).

A presença do gene HLA B27 aumenta a chance de ocorrência de EpA. Entre caucasianos europeus e norte-americanos com espondilite anquilosante o antígeno HLA-B27 está presente em 90 a 95% dos casos (KATARIA, BRENT 2004), ao contrário do que ocorre entre africanos onde a presença do gene tem menor relação com ocorrência de espondilite anquilosante (BROWN *et al.* 1997).

A variabilidade genética e a miscigenação populacional podem explicar diferenças na prevalência das EpAs, na manifestação clínica e na severidade dessas doenças, de modo que apesar da presença do alelo aumentar a chance do desenvolvimento da doença, as manifestações articulares e extrarticulares podem depender do tipo de alelo presente na população avaliada (ALVES *et al.* 2006).

Apesar de poucas publicações nacionais sobre a prevalência do HLA na população brasileira existem dados mostrando que a frequência do HLA se assemelha às populações caucasianas (SENNA *et al.*, 2004), porém a miscigenação característica do Brasil influencia certamente a frequência dos subtipos de HLA e suas manifestações clínicas, (CONDE *et al.*, 2003).

A atenção sobre a associação entre EpA e DCV é mais recente (ERCAN, 2013). A aterosclerose prematura passou a ser relatada em associação à inflamação crônica e a EpAs, em especial a espondilite anquilosante e a artrite psoriásica (PETERS *et al.*, 2012). Há evidências também de que os pacientes com espondilite anquilosante e a artrite psoriásica têm taxas de mortalidade mais elevadas em comparação com população geral e também maiores taxas de morte por doença cardiovascular (PRATI *et al.*, 2011; PAPAGORAS *et al.*, 2014). Por outro lado, estudos mostraram que as doenças cardiovasculares e os fatores de risco tradicionais para a sua ocorrência são mais prevalentes em pacientes com EpA (HAN *et al.*, 2006; MATHIEU *et al.*, 2011) o que ainda gera conflitos na interpretação de causalidade inflamatória responsável pelo maior comprometimento cardiovascular.

As publicações ainda contraditórias, por exemplo, sobre a contribuição do perfil lipídico nesses pacientes na sua associação com DCV (SEMB *et al.*, 2012) geram dúvidas sobre qual o real papel dos fatores de risco tradicionais para DCV nas doenças autoimunes e sua relação com o processo inflamatório (como causa ou consequência). Enquanto elevações do colesterol estão consagradas como elemento risco para IM e AVC na população geral, na artrite reumatoide essa relação parece ser inversa (MATHIEU *et al.*, 2011). De fato os níveis de colesterol total, LDL e HDL costumam ser mais baixos na artrite reumatoide, artrite psoriásica e na espondilite anquilosante, guardando relação com a atividade da doença e se normalizam com controle da inflamação (SEMB *et al.*, 2012), havendo inclusive, alterações dependentes da medicação empregada, algumas promovendo elevação do colesterol como os corticoides e alguns tipos de anti-TNF α (MASON; LIBBY, 2014).

Em verdade, tem sido levantado que a inflamação altera não só as concentrações de lipídeos plasmáticos, mas principalmente sua função. A revisão da literatura publicada por Wakee *et al.* (2007) mostrou que em pacientes com psoríase não tratada há disfunção da proteção antioxidante e removedora de colesterol do HDL e maior disfunção endotelial que se correlaciona a eventos cardiovasculares. O corolário de possibilidades de interação dos lipídeos com grau de atividade da doença inflamatória, o uso de medicações e o estilo de vida tornam o estudo desse fator de risco ainda mais especial nas EpAs, que ao contrário de outras doenças inflamatórias como artrite reumatoide, LES e esclerodermia por exemplo, geram dúvidas quanto a sua contribuição adicional de risco (SEMB *et al.*, 2012).

Estudos nacionais correlacionando EpAs e DCV não são numerosos, especialmente em consideração a suas mais variadas formas de apresentação (DCV manifesta ou subclínica) (RODRIGUES *et al.*; SOARES, 2012; VALENTE *et al.*, 2012; SKARE *et al.*, 2013). Caliskan e colaboradores (2008) mostraram que os pacientes com espondilite anquilosante apresentam maior disfunção diastólica e diminuição significativa da microcirculação quando comparados com controles. Rodrigues *et al.* (2012) encontraram uma baixa prevalência de acometimento cardiovascular, 3%, quase que limitados a distúrbios de condução e bloqueios de ramo. As publicações quanto ao acometimento

cardiovascular nas EpA, entretanto, mostram uma prevalência entre 3 e 40%, dependendo da metodologia aplicada na investigação, sendo as mais comuns a ectasia de aorta e disfunção valvar aórtica, os distúrbios de condução e a disfunção ventricular (LAUTERMANN, 2012).

A constatação da associação entre DCV e EpA tem aumentado nas publicações contemporâneas elevando a relevância do tema e o interesse nas publicações sobre o assunto (TOBIN *et al.*, 2012; HORREAU *et al.*, 2013). ÜSTÜN *et al.* (2014) encontraram maior associação entre espessamento pericárdico e espessura médio-intimal de carótida (EMIC) aumentada em pacientes com espondilite anquilosante quando comparados com controles. A EMIC aumentada, indicativa de aterosclerose subclínica, está relacionada ao tempo de duração da espondilite anquilosante e grau de atividade da doença devendo podendo ser considerada como um marcador de risco cardiovascular nesses pacientes (GUPTA *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência das DCV desde suas formas mais precoces até fases avançadas, correlacionando-as com perfil de risco cardiovascular clássico em portadores de EpA do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS.

3 OBJETIVOS

3.1 Principal

Estimar a prevalência de doença cardiovascular em pacientes com EpA do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS.

3.2 Específicos

Avaliar o perfil de risco cardiovascular na EpA.

Correlacionar o tempo de diagnóstico da EpA com a ocorrência de DCV.

Correlacionar a atividade clínica da EpA com a ocorrência da DCV.

Verificar a existência de novos marcadores de risco cardiovascular na EpA.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo:

Trata-se de um estudo quantitativo descritivo, transversal, com grupo controle e amostragem de conveniência.

4.2 Amostragem:

No período de março a outubro de 2015, 55 indivíduos foram selecionados, de maneira consecutiva entre os pacientes regularmente atendidos mensalmente no ambulatório de espondiloartrite do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU-UFMS).

Para fins de comparação foi instituído um grupo controle composto por 50 funcionários da UFMS sem doença reumática pareados por sexo e idade.

A coleta direta dos dados analisados nos grupos foi complementada por informações contidas nos prontuários dos pacientes cadastrados no ambulatório de reumatologia do HU-UFMS.

4.3 Aspectos Éticos:

Todos os indivíduos foram submetidos a termo de consentimento livre e esclarecido-TCLE (APÊNDICE A), devidamente registrado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS sob número CAAE: 34043614.8.0000.0021. O procedimento de obtenção do TCLE foi realizado pelo pesquisador em conformidade com as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Diário Oficial da União, 2013). Os dados foram coletados após a assinatura do TCLE.

4.4 Análise Clínica e Laboratorial:

Foram anotados a idade em anos, sexo, grau de instrução informado pelo paciente como sendo de ensino primário, ensino médio ou superior e cor da pele segundo o entendimento do paciente em branca ou não branca. O peso, em quilogramas e a altura em centímetros foram verificados em uma única

balança com certificado de calibração do serviço técnico do HU-UFMS. A circunferência abdominal foi medida por um único examinador com fita métrica posicionada na cicatriz umbilical no final da expiração sendo considerados anormais se ≤ 94 cm em homens e ≤ 80 cm em mulheres. A pressão arterial foi aferida após 10 minutos de repouso, em posição sentada com aparelho digital calibrado e certificado. Após aferição em ambos os membros superiores, considerou-se a média de três aferições com intervalo de 3 minutos entre elas no membro de maior valor (TAVARES *et al.*, 2010).

O tempo de diagnóstico da EpA e o tempo do início dos sintomas da doença foram anotados em anos. Foram ainda coletadas informações sobre a forma clínica da EpA como sendo de acometimento predominantemente da coluna vertebral (axial), das articulações e tendões (periférica) ou mista (axial e periférica); história familiar prematura para doença cardiovascular, hábito tabágico e o uso de medicações.

O exame clínico cardiológico, os exames laboratoriais, o eletrocardiograma, o ecocardiograma e o ultrassom de carótidas foram realizados no mesmo dia, até no máximo 20 dias após a entrevista inicial.

Os participantes do estudo foram examinados pelo médico pesquisador cardiologista, em conjunto com médico reumatologista do Serviço de Reumatologia. Os participantes sem EpA (grupo controle) foram examinados pelo médico pesquisador.

As análises laboratoriais foram feitas conforme técnicas pré-estabelecidas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário/UFMS com coletas pela manhã após jejum de 10 a 12 horas. Os participantes de ambos os grupos tiveram dosados o níveis de colesterol total e frações, glicemia, hemoglobina glicada, ácido úrico, microalbuminúria e os marcadores plasmáticos de inflamação: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e interleucina 6 (IL-6).

4.5 Critérios de Inclusão:

- Maiores que 18 anos de idade.

- Participantes com EpA foram incluídos desde que preenchessem os critérios diagnósticos de EpA estabelecidos pelo Grupo Europeu de Estudo em EpAs de 1991 (DOUGADOS *et al.*, 1991):
- Participantes do grupo controle foram selecionados entre funcionários voluntários da UFMS, que assinaram o TCLE

4.6 Critérios de Exclusão:

- Pacientes com diabetes, hipotireoidismo ou neoplasias malignas ou com processo infeccioso agudo;
- Indígenas;
- Analfabetos;
- Gestantes;

A fim de identificarmos fases mais precoces e tardias das DCV separamos o comprometimento cardiovascular em dois grupos. O primeiro, denominado DCV subclínica, buscou avaliar fases mais iniciais do acometimento cardiovascular através da presença de microalbuminúria, de um EMIC aumentado e pela alteração no índice Tornozelo Braquial (ITB). As fases mais avançadas da DVC como a comprovação de IM, AVC ou miocardiopatia foram denominadas de DCV manifesta. Os critérios estabelecidos para a identificação de DCV subclínica e DCV manifesta estão listados nos subtítulos correspondentes.

4.7 Critérios para Comprovação de DCV Manifesta:

Os itens descritos abaixo foram considerados para a determinação da presença de DCV manifesta.

- No eletrocardiograma a presença de ondas de necrose, corrente de lesão e bloqueios de ramo ou atrioventriculares;
- No ecocardiograma a presença de alterações compatíveis com miocardiopatia dilatada ou hipertrófica, alterações segmentares de contratilidade, valvulopatia (mais acentuadas que grau mínimo), disfunção

diastólica maior que grau I, ectasia de aorta conforme parâmetros definidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia-Departamento de Ecocardiografia;

- Existência de comprovação de revascularização cardíaca ou periférica por procedimento cirúrgico ou por angioplastia após o diagnóstico da EpA através da obtenção de relatórios médicos ou de laudos existentes no prontuário médico;
- Comprovação da ocorrência de Infarto do Miocárdio (IM) prévio, conforme critérios da Terceira Definição Mundial de Infarto do Miocárdio (THYGESEN, T *et al.*, 2012) e que ocorreram após o diagnóstico da EpA através da análise de dados do prontuário ou de relatórios médicos;
- Comprovação de Acidente Vascular Cerebral (AVC) após diagnóstico da EpA através da obtenção de relatórios médicos ou de laudos existentes no prontuário médico;
- Presença de placas obstrutivas maiores ou iguais 50% da luz da artéria carótida avaliada com ultrassom pelo método Doppler.

4.8 Critérios para Comprovação de DCV Subclínica:

- Ausência DCV manifesta;
- Índice tornozelo braquial (ITB) $< 0,9$ e $> 1,3$ obtido pela divisão dos valores da pressão arterial sistólica aferida no membro inferior pelo valor da pressão arterial sistólica aferida no membro superior isolateral, com aparelho esfigmomanômetro automático OMRON-HEM705CP (KAWAMURA, 2008);
- Presença de microalbuminúria determinada pela ocorrência da relação albumina/creatinina $> 30\text{mg/g}$ (SIMÃO *et al.*, 2013);
- Presença de EMIC aumentada: espessamento do complexo íntima-média da carótida comum verificados através de ultrassonografia com Doppler e obtenção de cortes longitudinais e transversais 3 cm abaixo do bulbo e em ambos os lados do pescoço, considerando-se diâmetro normal menor que 1 mm, espessamento de 1 mm a 1,5 mm e placas de

ateroma se espessura maior que 1,5mm porem sem levar a obstrução maior que 50% da luz do vaso (XAVIER *et al.*, 2013). O maior valor obtido entre os lados foi considerado para análise.

4.9 Avaliação do Risco Cardiovascular:

O risco cardiovascular foi avaliado pela presença de fatores de risco cardiovascular e pela avaliação de risco cardiovascular futuro através da estratificação de risco cardiovascular segundo a V Diretriz Brasileira de Prevenção de Dislipidemia (XAVIER *et. al.*, 2013).

4.9.1 Fatores de Risco Cardiovascular:

Os itens listados abaixo foram considerados fatores de risco cardiovascular e foram avaliados em ambos os grupos.

- Índice de Massa Corpórea (IMC) ($\text{peso}/\text{altura}^2$) classificados em peso baixo (menos de 20 kg), peso normal (entre 20 e 25 kg), sobrepeso (25,1-30 kg) e obesidade (acima de 30,1 kg);
- Histórico familiar precoce de doença aterosclerótica definido como ocorrência de ACV, IM, revascularização cardíaca ou periférica e morte súbita em parentes de primeiro grau (homens <55anos, mulheres<65 anos);
- Hábito tabágico classificado como não fumante (nunca fumou), ex-fumante (tabagismo interrompido há mais de um mês) e fumante (tabagismo corrente);
- Presença de hipertensão arterial foi definida como a média de três aferições repetidas pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou da diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou do uso de medicação hipotensora;
- Presença de alteração no perfil lipídico, caracterizada como colesterol total maior ou igual a 200 mg/dl; LDL maior ou igual a 130mg/dl, HDL menor que 40 mg/dl, triglicérides maior que 150 mg/dl;
- HB glicada maior que 5.7 %;

- Ácido úrico maior que 7 mg/dl;
- PCR-us maior que 2 mg/l;
- Presença de hipertrofia ventricular esquerda ao ecocardiograma;
- Presença de síndrome metabólica (SM), definida com a existência de pelo menos três dos seguintes critérios:

circunferência abdominal maior que 94 cm em homens e maior que 80 cm em mulheres;

triglicérides: >150mg/dl;

glicemia de jejum: >100mg/dl;

HDL: <40 homens e <50 mulheres;

pressão arterial: >130mmHg para sistólica e 85mmHg para diastólica ou sob tratamento.

4.9.2 Estratificação de Risco Cardiovascular:

A avaliação de risco cardiovascular para eventos futuros foi realizada conforme V Diretriz Brasileira de Prevenção de Dislipidemia (XAVIER *et. al.*, 2013) que pontua a presença de fatores de risco cardiovascular estratificados conforme sexo e idade, sendo considerado baixo risco cardiovascular aqueles com risco menor que 5% para homens e mulheres, risco intermediário entre 5% e 10% para mulheres e 5% e 20% para homens; e risco alto aqueles com risco calculado maior que 10% entre as mulheres e maior que 20% entre os homens. Para tanto a estratificação é realizada em três fases. Na fase 1 a verificação da presença estágios avançados da doença aterosclerótica ou de seus equivalentes já determina risco alto. Na ausência desses fatores, os fatores de risco cardiovascular são avaliados na fase 2 e pontuados conforme sexo e idade. A terceira fase então determina o risco final calculado. (ANEXO D).

4.10 Avaliação da Atividade da Doença Espondiloartrítica:

Para avaliação do grau de atividade e comprometimento funcional da doença reumática foram utilizados índices específicos que permitem quantificar

o intensidade da limitação física e funcional da EpA. O grau de atividade da doença foi avaliado pelos índices de BASDAI e ASDAS. O cálculo dos índices de ASDAS-PCR e ASDAS-VHS (MACHADO, *et al.*, 2011) foi realizado após a coleta dos exames de sangue utilizando-se as informações colhidas na avaliação dos índices de BASMI e BASFI. A coleta de sangue ocorreu num período médio de 20 dias após a entrevista.

O índice de BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) foi empregado para avaliar a capacidade funcional através de questões relacionadas a atividades da vida cotidiana, medindo a limitação e a relação do paciente com a doença. O escore é calculado com 10 questões com grau de intensidade da resposta pontuado de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) e o número final dividido por 10 (ANEXO C). (CALIN, *et al.*, 1994).

O índice de BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), foi utilizado para avaliar a atividade da doença segundo a percepção do paciente. É constituído de seis perguntas, que o paciente responde sobre uma escala visual analógica de 0 a 10, de acordo com a intensidade do sintoma. A pontuação final é obtida com através da soma dos valores das questões 1, 2, 3, 4 e com a média dos valores das questões 5 e 6, dividindo este total por 5 (ANEXO D) (GARRETT. *et al.*, 1994).

A atividade da doença também foi avaliada pelos índices de e (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) que associa sintomatologia e limitação física auto referida com dosagens de PCR (ASDAS-PCR) e de VHS (ASDAS VHS). Os valores foram calculados pela calculadora on-line da sociedade internacional de EpA disponível no endereço www.asas-group.org (ANEXO D) (LUKAS *et al.*, 2009).

O grau de limitação à mobilidade foi avaliado através do índice de BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) onde foram realizadas medições em centímetros da flexão lombar, da flexão lateral lombar, da distância tragus-parede, da distância intermaleolar e do grau do ângulo da rotação cervical. As medidas bilaterais tinham a média entre ambas como valor final (ANEXO E) (VAN DER HEIJDE, LANDEWÉ, FELDTKELLER, 2007).

Os participantes com EpA e os funcionários da UFMS que aceitaram participar da pesquisa e que tiveram diagnóstico de DCV manifesta ou subclínica confirmados, foram encaminhados para o serviço de cardiologia do HUMAP para receberem orientação e/ou tratamento específico quando indicado.

4.11 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado com paciente deitado em decúbito dorsal, com equipamento Dixtal.EP3 e foi interpretado pelo médico cardiologista investigador.

4.12 Ecocardiograma

Os exames foram realizados por um dos dois ecocardiografistas do Setor de Ecocardiografia do Hospital Universitário com o paciente em decúbito dorsal ou lateral esquerdo.

Foi utilizado aparelho VIVID I, ultra portátil, General Electric, equipado com o transdutor setorial 3S RS (1,5 a 3,6 MHz), com recursos empregados em tempo real, modo bidimensional, Modo-M anatômico, Doppler Colorido, Power Doppler, Imagem de harmônica codificada e Doppler Tecidual.

A avaliação ecocardiográfica incluiu a medida do diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo no final da sístole, a medição da raiz da aorta realizada no diâmetro máximo dos seios de Valsalva e os diâmetros diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo. As espessuras do septo e da parede posterior do VE foram medidas em diástole e a fração de ejeção do VE pelo método de Techholz. Para pacientes com alteração contrátil segmentar foi realizado o método de Simpson. Os padrões de fluxo transmitral foram obtidos com o Doppler pulsátil pelo corte apical quatro câmaras e quando realizado o Doppler tecidual, este foi avaliado ao nível do segmento basal da parede septal.

Os padrões de fluxo mitral foram obtidos no corte apical quatro câmaras, com a amostra-volume do Doppler pulsátil colocado na altura da ponta das cúspides mitrais durante a diástole, sendo possível determinar as ondas E (fase de enchimento rápido, por diferença de pressão entre as cavidades) e a onda A

(aceleração do fluxo transmitral provocado pela contração atrial) do enchimento ventricular esquerdo. A análise da diástole foi realizada pela relação entre as velocidades das ondas E e A (relação E/A) e pela relação E/e' sendo o valor de e' a velocidade do anel mitral no início da diástole obtido pelo Doppler tecidual.

A avaliação da disfunção diastólica foi realizada pelos métodos de Doppler pulsátil e pelo Doppler tecidual. A manobra de Valsalva foi empregada para diferenciação do fluxo mitral normal e do fluxo pseudonormal. Foi considerada alterada e indicativa de disfunção diastólica significativa uma queda na relação E/A maior que 0,5. Foi considerado como critério de alteração significativa da função diastólica pelo Doppler tecidual uma relação E/e' maior que 15. Todas as imagens e medidas estruturais e funcionais foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (MATHIAS; TSUTSUI, 2012).

4.13 Ultrassom de Carótidas

Todos os exames foram realizados pelos mesmos operadores em condições cegas quanto à presença / ausência de doença reumatológica bem como aos esquemas de tratamento em curso. Os dados foram obtidos em consenso por ambos os operadores. Após 5 minutos de descanso na posição supina, os indivíduos foram submetidos a uma ultrassonografia carotídea bilateral utilizando transdutor linear 10 MHz, longitudinal e transversalmente no modo B primeiramente e em seguida realizado avaliação por Doppler colorido e espectral (aparelho de ultrassom General Electric Logiq P5).

Durante o exame, os pacientes foram posicionados na posição supina na cama, com a cabeça virada 45 ° longe do lado examinado. As artérias direita e esquerda comuns carótidas, ramos internos e externos das carótidas foram identificadas. Os locais específicos foram medidos na artéria carótida e definidas como se segue: a espessura medio-intimal na artéria carótida comum (EMIC) foi medida na parede mais distante do vaso sanguíneo, 10-20 mm proximal à bifurcação da carótida.

Considerou-se que o paciente não tinha espessamento se a medida da EMIC fosse inferior a 1,0 mm. Espessamento estava presente, se as medições

fossem entre 1,0 mm e 1,5 mm; e placas de ateroma estava presente quando a medição era maior que 1,5 mm. Foi considerado o maior valor obtido entre os dois lados (XAVIER *et al.*, 2013).

4.14 Análise estatística

A comparação entre os indivíduos sem e com EpA, em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste t-student. A avaliação da associação entre apresentar ou não EpA e as variáveis qualitativas avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste do qui-quadrado. A avaliação da correlação linear entre algumas das variáveis quantitativas foi realizada por meio do teste de correlação linear de Pearson. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS, versão 22.0, considerando um nível de significância de 5% (SHOTT, 1990).

Os dois grupos foram comparados quanto à presença de DCV manifesta ou subclínica e quanto à presença de fatores de risco cardiovascular. No grupo de pacientes com EpA, o grau de atividade da doença foi confrontado com a presença de DCV manifesta e subclínica.

Os grupos tiveram a prevalência de DCV, dos fatores de risco para DCV e marcadores de inflamação comparados.

Os índices de atividade da doença foram ainda correlacionados com os níveis plasmáticos de IL-6, PCR-us, ácido úrico e comparados com a ocorrência de DCV manifesta e subclínica.

5 RESULTADOS

5.1 Características Gerais

Neste estudo foram avaliados 55 indivíduos que não apresentavam EpA e 50 indivíduos que apresentavam esta doença. No grupo com EpA 04 foram excluídos por apresentarem critérios de exclusão e 01 por ter recusado a participação. Entre os pacientes com EpA 05 apresentavam artrite psoriásica sendo restante da amostra composta por espondilite anquilosante.

Os resultados referentes às informações sócio demográficas e antropométricas entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo, estão apresentados na Tabela 1.

De forma geral, a idade dos indivíduos avaliados neste estudo variou entre 20 e 69 anos, sendo a idade média dos mesmos de $42,46 \pm 1,23$ anos (média $\pm$ erro padrão da média). A maior parte dos indivíduos avaliados neste estudo era do sexo masculino (controle: 72,0% - n=36; EpA: 70,0% - n=35), era da cor branca (controle: 73,5% - n=36; EpA: 78,0% - n=39) e tinha escolaridade até o ensino médio (controle: 71,4% - n=35; EpA: 80,0% - n=40).

Não houve diferença significativa entre os indivíduos sem e com EpA, em relação às variáveis idade, sexo, cor da pele, escolaridade, peso, altura, pressão arterial e IMC (teste t-student ou qui-quadrado, valor de p variando entre 0,116 e 0,826).

Tabela 1: Resultados referentes às informações sociodemográficas e antropométrica entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
Idade	40,60±1,79	44,32±1,66	0,131
Sexo			
Feminino	28,0 (14)	30,0 (15)	0,826
Masculino	72,0 (36)	70,0 (35)	
Cor da pele			
Branca	73,5 (36)	78,0 (39)	0,599
Não branca	26,5 (13)	22,0 (11)	
Sem informação	1	0	
Escolaridade			
Até ensino médio	71,4 (35)	80,0 (40)	0,320
Superior	28,6 (14)	20,0 (10)	
Sem informação	1	0	
Peso	79,99±2,68	74,36±2,32	0,116
Altura	167,60±1,54	164,64±1,25	0,139
IMC	27,99±0,76	27,26±0,79	0,510
PAS	125,08±1,77	126,94±2,01	0,489
PAD	81,56±1,12	83,82±1,37	0,204

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas) ou no teste do qui-quadrado (variáveis qualitativas).

5.2 Fatores de Risco para DCV

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados referentes aos fatores de risco cardiovascular entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo. A maior parte dos indivíduos avaliados neste estudo não tinha história familiar para doença cardiovascular (controle: 76,0% - n=38; EpA: 71,4% - n=35), não era tabagista (controle: 90,0% - n=45; EpA: 94,0% - n=47) ou etilista (controle: 60,0% - n=30; EpA: 72,0% - n=36), não apresentava hipertensão arterial sistêmica (controle: 64,0% - n=32; EpA: 58,0% - n=29) ou síndrome metabólica (controle: 62,0% - n=31; EpA: 68,0% - n=34).

Não houve diferença significativa entre os indivíduos sem e com EpA, em relação às variáveis história familiar, tabagismo, etilismo, circunferência abdominal, hipertensão arterial sistêmica, colesterol total, HDL, triglicérides, hemoglobina glicada, PCR-us, síndrome metabólica e interleucina 6 (teste t-student ou qui-quadrado, valor de p variando entre 0,095 e 0,911). Entretanto, os níveis de colesterol LDL e os níveis de microalbuminúria, nos indivíduos com EpA, foram maiores do que no grupo controle (valor de p variando entre <0,009 e 0,042). Por outro lado, os níveis de ácido úrico entre os indivíduos com EpA foram menores do que entre aqueles sem esta doença (p=0,044).

Tabela 2: Resultados referentes aos fatores de risco cardiovascular entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
História familiar			
Não	76,0 (38)	71,4 (35)	0,605
Sim	24,0 (12)	28,6 (14)	
Sem informação	0	1	
Tabagismo			
Não	90,0 (45)	94,0 (47)	0,461
Sim	10,0 (5)	6,0 (3)	
Etilismo			
Não	60,0 (30)	72,0 (36)	0,205
Sim	40,0 (20)	28,0 (14)	
HAS			
Não	64,0 (32)	58,0 (29)	0,539
Sim	36,0 (18)	42,0 (21)	
Colesterol total	170,60±5,36	182,68±5,83	0,131
HDL	43,13±2,45	46,70±2,07	0,266
LDL	88,87±6,36	110,28±4,95	0,009
Triglicérides	137,58±14,19	129,34±11,01	0,647
Hemoglobina glicada	6,65±1,41	5,59±0,07	0,447
Ácido úrico	6,02±0,26	5,34±0,21	0,044
PCR-us	2,35±0,31	15,16±7,52	0,095
Microalbuminúria	3,87±0,95	8,01±1,76	0,042
Síndrome metabólica			
Não	62,0 (31)	68,0 (34)	0,529
Sim	38,0 (19)	32,0 (16)	
Circ. Abdominal	92,28±1,86	92,58±1,94	0,911

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas) ou no teste do qui-quadrado (variáveis qualitativas).

Todos os indivíduos foram estratificados quanto ao risco cardiovascular em baixo, intermediário e alto risco. Apesar de maior frequência de risco cardiovascular alto no grupo com EpA, essa diferença não foi significativa e portanto não houve associação entre ter ou não EpA e a classificação de risco cardiovascular entre os grupos (teste do qui-quadrado, $p=0,258$).

Com a finalidade de se avaliar o risco cardiovascular em pacientes bem controlados e portanto menos inflamados, foi calculado separadamente o risco cardiovascular em pacientes, com ASDAS PCR menor que 2, portanto em baixo nível de atividade da doença. Contudo, mesmo nesse grupo, não se encontrou diferença estatística significativa entre o grupo controle e os com espondilite quanto à classificação de risco cardiovascular (teste do qui-quadrado, $p=0,771$) (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados referentes à classificação de risco cardiovascular entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
Classificação do risco cardiovascular – todos			
Baixo	48,0 (24)	38,0 (19)	0,258
Intermediário	20,0 (10)	14,0 (7)	
Alto	32,0 (16)	48,0 (24)	
Classificação do risco cardiovascular – somente EpA ASDAS-PCR <2			
Baixo	48,0 (24)	52,2 (12)	0,771
Intermediário	20,0 (10)	13,0 (3)	
Alto	32,0 (16)	34,8 (8)	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste do qui-quadrado.

5.3 Doença Cardiovascular Manifesta

A maior parte dos indivíduos avaliados neste estudo não tinham sofrido AVC, infarto agudo do miocárdio, não tinham sido submetidos à revascularização cardíaca e/ou periférica ou apresentavam DAOP (controle: 98,0% - $n=49$; EpA: 98,0% - $n=47$).

O ecocardiograma e o eletrocardiograma foram normais na maior parte dos indivíduos (ECO controle: 86,0%, $n=43$; EpA: 72,0%, $n=36$; ECG: controle: 76,0%, $n=38$; EpA: 64,0%, $n=32$). As alterações mais observadas no

ecocardiograma foram disfunção valvar (controle: n=10; EpA: n=13) e ectasia da aorta (controle: n=3; EpA: n=7). As disfunções valvares foram todas de grau discreto em ambos os grupos. As alterações mais frequentes no eletrocardiograma foram bloqueio de ramo direito (controle: n=1; EpA: n=7) e alteração de repolarização ventricular (controle: n=4; EpA: n=1).

O percentual de indivíduos com EpA que apresentavam bloqueio do ramo direito foi maior (14,0%, n=7) do que no grupo controle (2,0%, n=1) (teste do qui-quadrado, $p=0,027$). Não houve associação entre ter ou não EpA e as variáveis AVC, IAM, RVM, angioplastia, RVP/DAOP, presença de placas em carótidas e demais achados no ecocardiograma e eletrocardiograma (valor de p entre 0,086 e 1,000).

Nenhum dos indivíduos em ambos os grupos apresentou obstrução significativa de carótidas (placas com obstrução maior ou igual a 50% da luz arterial. Quando avaliados apenas os portadores de placas, a espessura de carótida foi maior no grupo EpA, porém sem diferença estatística significativa (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados referentes à doença cardiovascular manifesta entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
AVC			
Não	98,0 (49)	98,0 (49)	1,000
Sim	2,0 (1)	2,0 (1)	
IAM			
Não	98,0 (49)	98,0 (49)	1,000
Sim	2,0 (1)	2,0 (1)	
RVM, Angioplastia ou RVP/DAOP			
Não	98,0 (49)	98,0 (49)	1,000
Sim	2,0 (1)	2,0 (1)	
ECO			
Normal	86,0 (43)	72,0 (36)	0,086
Disfunção valvar	20,0 (10)	26,0 (13)	0,476
Ectasia da aorta	6,0 (3)	14,0 (7)	0,182
Hipertrofia	4,0 (2)	4,0 (2)	1,000
Disfunção diastólica	2,0 (1)	2,0 (1)	1,000
Dilat. de câmaras	0,0 (0)	4,0 (2)	0,153
Fração de ejeção	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Alteração segmentar	0,0 (0)	0,0 (0)	-
ECG			
Normal	76,0 (38)	64,0 (32)	0,190
Bloqueio de ramo direito	2,0 (1)	14,0 (7)	0,027
Alteração de repol. ventricular	8,0 (4)	2,0 (1)	0,169
Hemibloqueio de ramo esquerdo	2,0 (1)	4,0 (2)	0,558
Sobrecarga ventricular	2,0 (1)	6,0 (3)	0,307
Área inativa	0,0 (0)	4,0 (2)	0,153
Fibrilação arterial	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Bloqueio de ramo esquerdo	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Bloqueio atrioventricular	0,0 (0)	0,0 (0)	-
Placa na carótida			
Não	87,8 (43)	80,0 (40)	0,295
Sim	12,2 (6)	20,0 (10)	
Sem informação	0	1	
Espessura íntima de carótida (somente aqueles com placa)	0,78±0,05	1,58±0,64	0,359

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).
Valor de p no teste do qui-quadrado.

5.4 Doença Cardiovascular Subclínica

Os resultados referentes à doença cardiovascular subclínica entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo, estão apresentados na Tabela 5. A minoria dos pacientes apresentou ITB alterado (controle: 6% - n=3; EpA: 10% - n=10%). Não houve diferença significativa entre os grupos, em

relação ao valor médio de índice tornozelo braquial (controle: $1,10 \pm 0,01$; EpA: $1,09 \pm 0,02$;) (teste t-student, $p=0,664$). Também não houve diferença significativa entre a prevalência de ITB entre os grupos ou de EMIC avaliados apenas entre os indivíduos sem placa (Tabela 5-b). Os indivíduos com EpA apresentavam níveis de microalbuminúria maiores do que a daqueles sem esta doença (controle: $3,87 \pm 0,95$; EpA: $8,01 \pm 1,76$) (teste t-student, $p=0,042$), porém a prevalência de microalbuminúria alterada (> 30 mg/g) em ambos os grupos foi zero. Além disso, a EMIC nos indivíduos com EpA, excluídos os portadores de placas, também foi maior do que no grupo sem EpA (controle: $0,7 \pm 0,00$; EpA: $1,6 \pm 0,04$) ($p=0,016$). Este resultado está ilustrado na Figura 1.

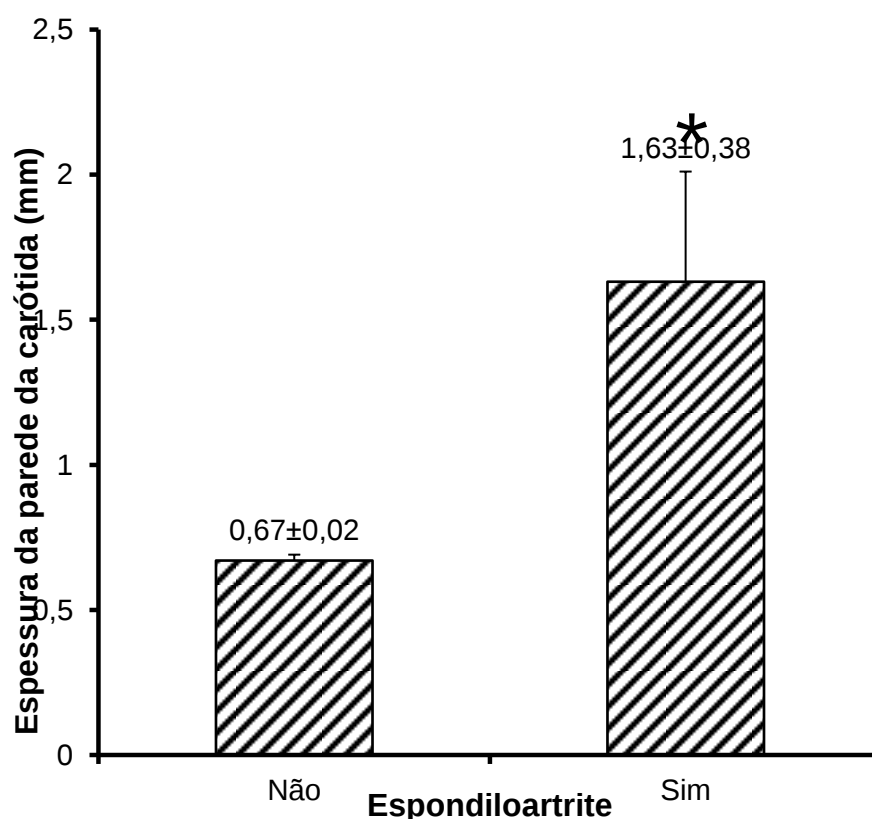


Figura 1: Gráfico apresentando a espessura íntima da carótida em indivíduos sem e com EpA. Cada coluna representa a média e a barra o erro padrão da média. * Diferença significativa em relação aos indivíduos sem EpA (teste t-student, $p=0,016$).

Tabela 5: Resultados referentes à doença cardiovascular subclínica entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
Índice tornozelo braquial (ITB)	1,10±0,01	1,09±0,02	0,664
Microalbuminúria	3,87±0,95	8,01±1,76	0,042
Espessura íntima de carótida (indivíduos sem placa)	0,7±0,00	1,6±0,04	0,016

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste t-student.

Tabela 5-a: Resultados referentes à doença cardiovascular subclínica entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
Índice tornozelo braquial (ITB)			
Não alterado	94,0 (47)	90,0 (45)	0,712
Alterado (<0,9 ou >1,3)	6,0 (3)	10,0 (5)	
Espessura íntima de carótida (indivíduos sem placa)			
Não alterado	97,7 (43)	90,0 (36)	0,302
Alterado (>1 mm)	2,3 (1)	10,0 (4)	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste do qui-quadrado.

5.5 Atividade e Dados Específicos da Doença Espondiloartrítica

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados referentes à atividade da doença espondiloartrítica dos pacientes avaliados neste estudo. A maior parte dos indivíduos apresentava HLA positivo (60,0%, n=30), apresentava a forma clínica mista da doença (62,0%, n=31) e possuía sintomas extra-articulares (58,0%, n=29), sendo que entre estes os sintomas mais observados foram a entesite (70,0%, n=20) e os sintomas de pele (31,0%, n=7).

O tempo de diagnóstico variou entre 1 e 34 anos, sendo a média de 9,58±1,20 anos. Já o tempo de sintomas variou entre 1 e 47 anos, sendo o tempo médio de 17,98±1,56 anos. Quanto aos demais indicadores eles foram:

BASDAI=3,03±0,32, BASFI=3,63±0,39, BASMI=4,44±0,29, ADAS PCR=2,23±0,16 e ADAS VHS=1,82±0,12.

Tabela 6: Resultados referentes à atividade da doença espondiloartrítica dos pacientes avaliados neste estudo.

Variável	% (n)
HLA	
Negativo	30,0 (15)
Positivo	60,0 (30)
Sem informação	10,0 (5)
Forma clínica	
Axial	30,0 (15)
Periférica	8,0 (4)
Mista	62,0 (31)
Sintomas extra-articulares	
Sim	58,0 (29)
Não	42,0 (21)
Local dos sintomas extra-articulares	(n=29)
Entesite	70,0 (20)
Pele	31,0 (9)
Ocular	10,3 (3)
Intestinal	10,3 (3)
SNC	6,9 (2)
Urogenital	3,4 (1)
SNP	3,4 (1)
Tempo de diagnóstico	9,58±1,20
Tempo de sintomas	17,98±1,56
BASDAI	3,03±0,32
BASFI	3,63±0,39
BASMI	4,44±0,29
ADAS PCR	2,23±0,16
ADAS VHS	1,82±0,12

Os níveis de PCR-us, IL-6, foram analisadas em ambos os grupos como identificadores de inflamação. A IL-6 não apresentou diferença estatística significativa (controle: 4,62±0,48; EpA: 5,07±0,70; teste t-student, p=0,597). Já os níveis de PCR-us, apesar de sem diferença estatística significativa,

apresentaram valores mais elevados no grupo com EpA (controle: $2,35 \pm 0,31$; EpA: $15,16 \pm 7,52$; teste t-student, $p=0,095$) (Tabela 7).

Tabela 7: Resultados referentes aos marcadores de inflamação entre os indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
PCR-us	$2,35 \pm 0,31$	$15,16 \pm 7,52$	0,095
Interleucina 6	$4,62 \pm 0,48$	$5,07 \pm 0,70$	0,597

Os resultados estão apresentados em média $\pm$ erro padrão da média. Valor de p no teste t-student.

Houve correlação linear significativa moderada e positiva entre os valores obtidos no PCR-us e aqueles para ADAS PCR (teste de correlação linear de Pearson, $p < 0,001$; $r = 0,605$). Estes resultados estão ilustrados na Figura 2. Também houve correlação linear significativa positiva, porém fraca, entre os valores obtidos no PCR-us e aqueles para ADAS VHS ($p = 0,016$; $r = 0,347$). Por outro lado, não houve correlação linear significativa entre demais variáveis avaliadas neste estudo (valor de p variando entre 0,102 e 0,705). Estes resultados estão apresentados na Tabela 8.

Não houve, tão pouco, correlação linear entre os valores obtidos no ADAS PCR e aqueles da medida da espessura íntima da carótida de todos os pacientes ($p = 0,866$, $r = -0,025$), somente entre aqueles sem placa ($p = 0,526$, $r = 0,106$) ou somente entre aqueles com placa ($p = 0,183$, $r = -0,458$).

Tabela 8: Resultados da avaliação da correlação linear entre diversas variáveis quantitativas avaliadas neste estudo.

Variáveis	BASDAI	BASFI	BASMI	ADAS PCR	ADAS VHS
Ácido úrico	$p = 0,164$ $r = -0,204$	$p = 0,434$ $r = -0,114$	$p = 0,568$ $r = -0,084$	$p = 0,211$ $r = -0,186$	$p = 0,237$ $r = -0,174$
PCR-us	$p = 0,369$ $r = 0,132$	$p = 0,352$ $r = 0,136$	$p = 0,149$ $r = 0,209$	$p < 0,001$ $r = 0,605$	$p = 0,016$ $r = 0,347$
Microalbuminúria	$p = 0,705$ $r = 0,056$	$p = 0,365$ $r = 0,131$	$p = 0,452$ $r = 0,109$	$p = 0,549$ $r = 0,089$	$p = 0,470$ $r = 0,106$
IL-6	$p = 0,466$ $r = 0,107$	$p = 0,668$ $r = 0,062$	$p = 0,463$ $r = 0,106$	$p = 0,102$ $r = 0,239$	$p = 0,285$ $r = 0,156$

p=valor de p; r=coeficiente de correlação linear no teste de correlação linear de Pearson.

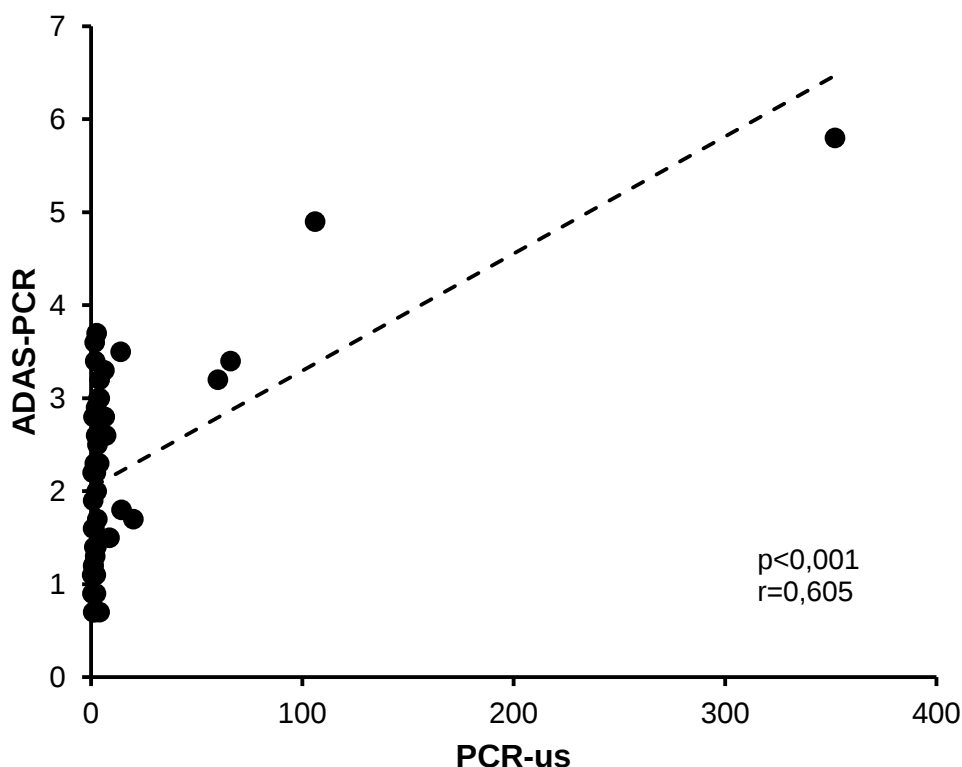


Figura 2: Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear moderada positiva entre os valores de PCR-us e aqueles de ADAS-PCR. Cada símbolo representa o valor para ambas as variáveis para um único indivíduo. A linha tracejada representa a linha de regressão linear entre estas variáveis. O valor de p e r apresentados são aqueles obtidos no teste de correlação linear de Pearson.

Como os valores de PCR-us foram maiores no grupo EpA, buscamos uma correlação entre seus valores e espessura de carótida. Porém não houve correlação linear entre os valores obtidos no PCR-us e aqueles da medida da espessura íntima da carótida de todos os pacientes ($p=0,793$, $r=-0,027$), somente entre aqueles sem placa ($p=0,917$, $r=-0,012$) ou somente entre aqueles com placa ($p=0,761$, $r=-0,083$).

Não houve correlação linear entre o tempo de doença e a medida da espessura íntima da carótida de todos os pacientes ($p=0,071$, $r=0,258$) ou somente entre aqueles com placa ($p=0,796$, $r=-0,094$). Por outro lado, houve correlação linear positiva significativa, porém, de moderada a fraca, entre o tempo de doença e a medida da espessura íntima da carótida somente entre

aqueles sem placa ($p=0,039$, $r=0,328$). Estes resultados estão ilustrados na Figura 3.

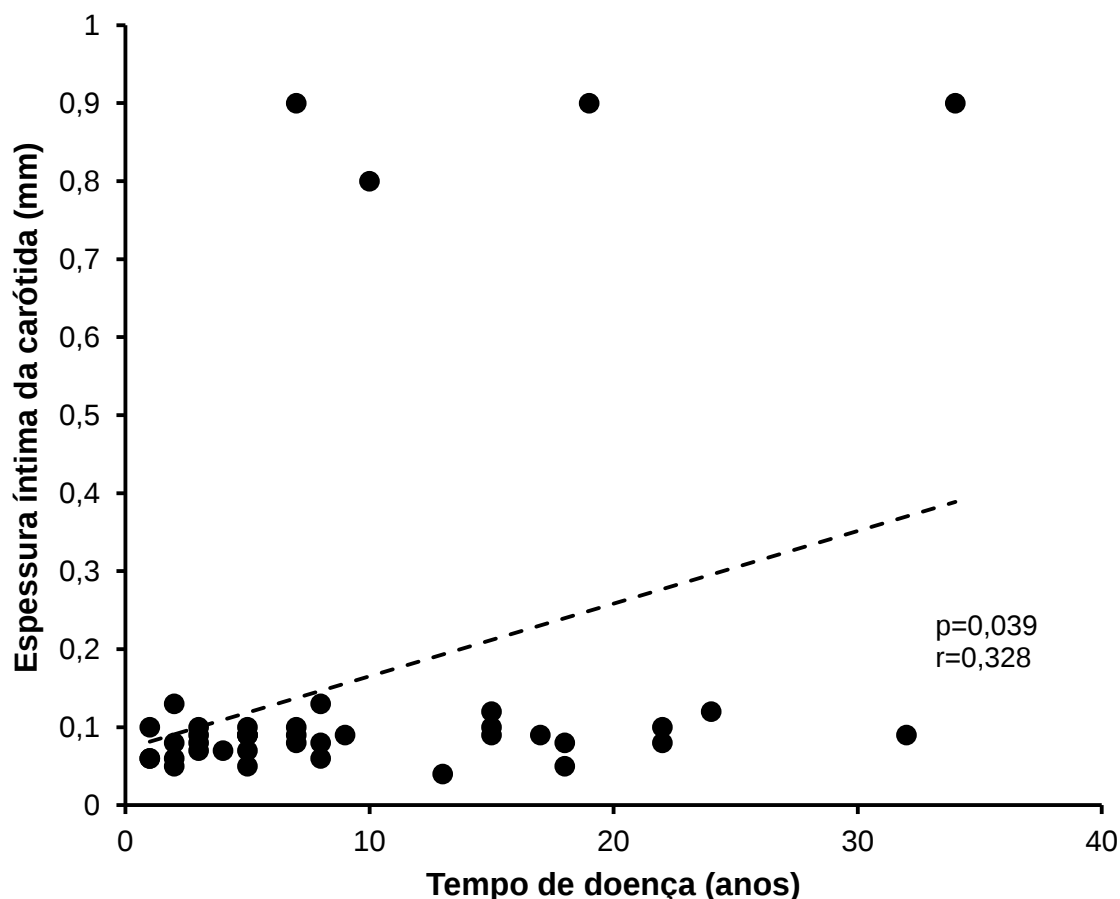


Figura 3: Gráfico de dispersão ilustrando a correlação linear positiva, porém, de moderada a fraca, entre o tempo de doença (tempo de diagnóstico) e a espessura íntima da carótida. Cada símbolo representa o valor para ambas as variáveis para um único indivíduo. A linha tracejada representa a linha de regressão linear entre estas variáveis. O valor de p e r apresentados são aqueles obtidos no teste de correlação linear de Pearson.

5.6 Medicamentos

Os dados referentes ao uso de medicamentos estão representados na tabela 8. No grupo com EpA 80% ($n: 40$) faziam uso de imunobiológicos, 62,0% de AINES ($n=31$), 30% ($n:15$) recebia imunossupressores (metrotexate/sulfassalazina) e apenas 14% ($n:7$) estava em uso de corticoides. Não houve diferença estatística significativa entre o grupo controle e com EpA quanto ao uso de estatina, IECA/BRA, betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio e AAS (valor de p variando entre 0,079 e 0,646). Houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso de outros medicamentos ($p<0,001$).

que foram mais comuns no grupo com EpA. Nesse grupo 74% (n: 37) faziam uso de outros medicamentos que apesar de não discriminados, tiveram entre os mais comuns as vitaminas, como ácido fólico e os inibidores de bomba de próton, como omeprazol. No grupo controle a frequência de outros medicamentos foi de apenas 30% (n: 15).

Tabela 9: Resultados referentes às medicações utilizadas pelos indivíduos com e sem EpA avaliados neste estudo.

Variável	EpA		Valor de p
	Não	Sim	
AINES			
Não	100,0 (50)	38,0 (19)	<0,001
Sim	0,0 (0)	62,0 (31)	
Corticoide			
Não	100,0 (50)	86,0 (43)	0,006
Sim	0,0 (0)	14,0 (7)	
Metotrexate ou sulfassalazina			
Não	100,0 (50)	70,0 (35)	<0,001
Sim	0,0 (0)	30,0 (15)	
Imunobiológicos			
Não	100,0 (50)	20,0 (10)	<0,001
Sim	0,0 (0)	80,0 (40)	
Estatina			
Não	96,0 (48)	94,0 (47)	0,646
Sim	4,0 (2)	6,0 (3)	
Inibidor da enzima de conversão			
Não	82,0 (41)	90,0 (45)	0,249
Sim	18,0 (9)	10,0 (5)	
Betabloqueador			
Não	96,0 (48)	94,0 (47)	0,646
Sim	4,0 (2)	6,0 (3)	
Bloqueador de canal de cálcio			
Não	94,0 (47)	96,0 (48)	0,646
Sim	6,0 (3)	4,0 (2)	
Aspirina			
Não	94,0 (47)	100,0 (50)	0,079
Sim	6,0 (3)	0,0 (0)	
Outras medicações			
Não	70,0 (35)	26,0 (13)	<0,001
Sim	30,0 (15)	74,0 (37)	

Os resultados estão apresentados em frequência relativa (frequência absoluta).
Valor de p no teste do qui-quadrado.

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo conseguimos comparar dois grupos com grande similaridade de características sociodemográficas e antropométricas. Os grupos foram, de uma forma geral, também homogêneos quanto à exposição aos fatores de risco cardiovascular. Observamos que o IMC médio em ambos os grupos foi de sobrepeso, o que vem ao encontro às constatações recentes do aumento de obesidade e sobrepeso da população brasileira, atualmente com menor número de pessoas abaixo do peso ideal do que de obesos ($\pm 15\%$) ou com sobrepeso ($\pm 50\%$) (SIMÃO *et al.*, 2013). Possivelmente isso justifique os valores médios elevados da hemoglobina glicada tanto nos controles como nos com EpA, revelando hábitos de vida deletérios e impactantes do ponto de vista cardiovascular. Semb *et al.* em uma interessante publicação em 2012 envolvendo perto de 22 mil indivíduos de três grandes *trials* de fase III em dislipidemia, identificaram 86 pacientes com EpA, sendo 50 com espondilite anquilosante e encontraram prevalências de exposição a fatores de risco nesses pacientes parecidas com nosso estudo. Deste modo, mesmo sendo a EpA uma doença que compromete o estilo de vida do paciente pelas limitações físicas, em nosso estudo, com a média dos indivíduos apresentando graus moderados de comprometimento da doença, não observamos maior ganho de peso quando comparados a indivíduos sem a doença.

A presença de hipertensão arterial foi semelhante nos grupos (entre 30 e 40%) e similar à encontrada em publicações nacionais (SIMÃO *et al.*, 2013). O número de tabagistas esteve pouco menor do que o normalmente esperado para a população brasileira, que atualmente está em torno de 15% (PENAD, 2008). Apesar da média do ácido úrico ser maior no grupo controle com significância estatística, os valores estavam abaixo do considerado elevado (7mg/dl), não compondo assim um perfil de risco aumentado.

Em ambos os grupos o perfil lipídico esteve dentro dos valores considerados aceitáveis, portanto não alterados para pacientes não cardiopatas ou diabéticos. Contudo o nível médio de LDL foi pouco maior no grupo EpA, com significância estatística, mesmo assim insuficiente para ser considerado elevado para pacientes em prevenção primária para DCV. É provável, que o

uso de imunobiológicos em 80% dos pacientes com EpA nesse estudo esteja contribuindo para um LDL maior.

Vale comentar que as publicações internacionais sobre o perfil lipídico nos pacientes com EpA é controversa. Há ainda um consenso que pacientes inflamados cursam com menor nível de HDL que a população geral algo não observado em nosso estudo (MATHIEU *et al.*, 2011). Alguns autores inclusive encontraram como marcadores de inflamação e atividade da doença autoimune uma relação Colesterol Total/HDL elevada (PAPAGORAS *et al.*, 2014). Ainda mais, algumas publicações sugerem que o papel dos lípidos pode ser diferente na contribuição para ocorrência de DCV entre os pacientes com EpA. SEMB e colaboradores encontraram em 2012 uma surpreendente associação positiva entre níveis de HDL e eventos cardiovasculares, ao contrário do que se observa na população sem espondilite, mostrando que mais que o valor, mas talvez a função dessas partículas seja o mais relevante.

A multifatorialidade de fatores envolvidos no perfil lipídico nos pacientes com doença reumatológica passa então por diferenças de hábitos alimentares, nível de atividade física, perfil genético, ação de medicações e atividade da doença (JOHN; KITAS, 2012) e por isso resulta na prevalência variável da dislipidemia nessa população. Porém, de forma geral, níveis de HDL menores que a população geral estão ligados a maior atividade inflamatória, que em nosso estudo foi de grau discreto a moderado explicando, pelo menos em parte, os valores de HDL não estarem tão diminuídos.

Nosso estudo não foi desenhado para avaliar eventos cardiovasculares, entretanto, apesar do valor médio de LDL ser pouco maior no grupo espondilite os demais componentes do perfil lipídico foram semelhantes entre os grupos o que a nosso ver não seria suficiente para diferença de ocorrência de DCV. Vale lembrar que apesar do perfil lipídico tender a ser diferente na artrite psoriásica com elevação do LDL, CT e triglicérides (TOBIN *et al.*, 2010) no nosso estudo apenas 05 dos espondiloartríticos eram psoriásicos e pouco interferiram na média total. Concluindo, os grupos estavam expostos a um perfil de fatores de risco semelhante.

Quando estratificados para risco cardiovascular futuro em ambos os grupos, estes mostraram-se similares. Entretanto vale ressaltar que boa parte dos indivíduos, tanto no controle e como no grupo com EpA, encontravam-se em risco cardiovascular moderado a alto. Apesar de sem diferença estatística, o número de indivíduos em risco alto foi maior no grupo EpA e não vinham sendo abordados com medidas preventivas e terapêuticas compatíveis e recomendadas, principalmente se for levado em conta o valor de LDL.

Mesmo em pacientes considerados bem controlados do quadro reumatológico (ASDAS-PCR baixo) o risco cardiovascular calculado foi elevado em quase metade dos indivíduos. Apesar da falta de significância estatística com a população controle, esse fato a nosso ver, reforça a necessidade de uma abordagem cardiovascular mais cautelosa nesses pacientes. Talvez, ausência de diferença tenha como explicação a idade média jovem dos grupos onde a estratificação de risco cardiovascular mais frequentemente encontra baixo risco, sendo os fatores agravantes de risco como espessura de carótida e microalbuminúria não são levados em conta para pontuação em boa parte das vezes. Critérios de avaliação de risco cardiovascular que sejam específicos para essa população precisam então ser mais bem estabelecidos.

Para estimar a prevalência de doença cardiovascular em ambos os grupos optamos por dividi-la em DCV manifesta e subclínica visto que as publicações normalmente se concentram em apenas uma dessas formas. Em concordância com a publicação de Rodrigues *et al.* (2012), encontramos uma baixa prevalência de acometimento cardiovascular manifesta (entre 2% e 4%), representado pela presença de IAM, AVC, miocardiopatia (hipertrofia ou dilatação de câmaras), revascularização cardíaca ou periférica e que, inclusive, foi semelhante ao grupo controle. Apesar das publicações sobre o tema mostrarem maior prevalência de valvulopatia, em especial a aórtica e dilatação de aorta nos espondiloartríticos e que guardam certa relação com a cronicidade da doença, mais prevalentes acima de 15 anos de duração (LAUTERMANN; BRAUN, 2002), isso não foi observado em nosso estudo. O tempo médio menor de diagnóstico e a baixa média idade dos espondiloartríticos em nosso estudo pode explicar a ausência de diferença significativa quando comparada ao grupo

controle. As alterações valvares encontradas em ambos os grupos foram todas de grau discreto.

Uma das manifestações de cardiopatia relatadas na EpA é a disfunção diastólica decorrente principalmente de disfunção da microcirculação e fibrose intersticial podendo alcançar a uma prevalência de 20% (CALISKAN, 2016). Porém, no presente estudo, além de baixa (2%), não encontramos diferença entre a prevalência de disfunção diastólica quando comparados ao controle. Mais uma vez, atribuímos esse achado à baixa idade e tempo de doença em nossa população, mas também, pelo adequado controle medicamentoso e uso de imunobiológicos.

Apesar de não terem sido submetidos à Holter de 24, a única diferença significativa do ponto de vista eletrocardiográfico ficou por conta do bloqueio de ramo direito, mais comum nos espondiloartríticos. Entretanto não encontramos maior ocorrência de bloqueio atrioventricular como reportado na maior parte das publicações (LAUTERMANN; BRAUN, 2002) provavelmente pela menor idade média e nível de atividade da doença em nosso grupo.

A ocorrência de placas em carótidas foi baixa e sem diferença entre os grupos. As placas eram todas rasas com obstruções menores que 20% da luz. Talvez essa similaridade de doença aterosclerótica mais avançada em ambos os grupos deva-se a faixa etária mais jovem dos indivíduos com a mesma prevalência de fatores de risco. Entretanto, observamos uma espessura média de carótida maior nos pacientes com espondilite que tinham placa quando comparados aos do controle com placa que, apesar de não ter atingido significância estatística mostra, a nosso ver, uma tendência a um maior grau de aterosclerose precoce nos pacientes com espondilite.

Já na investigação de DCV subclínica nos pareceu mais evidente a contribuição da inflamação como fator desencadeante de DCV. Apesar dos valores médios de microalbuminúria em ambos os grupos não atingirem o valor de corte para diagnóstico de doença vascular renal, eles foram maiores no grupo com espondilite atingindo significância estatística podendo sinalizar que uma avaliação seriada prospectiva nesses pacientes possa detectar de forma mais precoce o acometimento renal e vascular.

Com relação ao ITB, o discreto predomínio de prevalência de alteração nos espondiloartríticos, apesar de sem significância estatística, pode ser decorrente do número pequeno da amostra e da baixa sensibilidade do método. Já a espessura íntima de carótida esteve mais frequentemente alterada no grupo com espondilite e com valores médios significativamente maiores.

Apesar de ainda haver certa contradição na literatura com autores que não encontraram associação independente entre EpA e EMIC aumentada descontados os fatores de risco cardiovasculares tradicionais, (KIMHI *et al.*, 2017; VALENTE *et al.*, 2012), a maior parte das publicações atuais tiveram conclusões semelhantes às nossas em que a espessura de carótida pode ser considerada um marcador de doença cardiovascular subclínica identificada pela aterosclerose precoce nesses indivíduos (HAM, 2014; GUPTA, 2014; SKARE, 2013).

Vale ressaltar que 80% dos pacientes com espondilite vinham em uso de imunobiológicos há pelo menos 1 ano e mesmo assim houve maior espessamento de carótida nos espondiloartríticos. Apesar de ser conhecido o papel modificador da evolução da EpA com os imunobiológicos, vários pesquisadores tem encontrado efeito protetor cardiovascular dessas medicações mesmo quando provocam elevação do perfil lipídico dos pacientes (DAMJANOV, NURMOHAMED, SZEKANECZ, 2014).

Essa cardioproteção verificada por publicações mostrando diminuição de eventos cardiovasculares maiores (infarto do miocárdio) e melhora da disfunção endotelial é mais controversa em relação á aterosclerose precoce avaliada pela espessura de carótida (TAM *et al.*, 2014). Ao se considerar o valor médio da espessura de carótida em nosso estudo, que foi mais elevado que o de publicações semelhantes, o uso dos imunobiológicos pareceu não interferir com a ocorrência de aterosclerose precoce.

O predomínio da forma mista em nosso estudo, assim como na publicação de Rodrigues *et al.* (2013), mostra, a nosso ver, a importância de estudos com a população brasileira, visto que em países europeus e asiáticos a forma axial é responsável pela maioria dos casos. A conhecida associação genética da EpA através do sistema HLA, explicam suas manifestações clínicas

variadas em diferentes etnias dependendo da prevalência do HLA e do grau de miscigenação. Portanto, os quadros extra-articulares como o comprometimento cardiovascular, a modelo da forma mista da EpA, variam em populações diferentes (STOLWIJK *et al.*, 2012) podendo ser parte da resposta da maior espessura média de carótida encontrada em nosso estudo.

A maior parte dos indivíduos apresentavam moderada atividade e grau de comprometimento da EpA e mesmo consideradas as limitações de um estudo transversal, não observamos correlação entre os índices de avaliação da atividade da doença ou dos marcadores de inflamação com a ocorrência de doença cardiovascular, algo ainda controverso na literatura. Contudo, a espessura de carótida maior no grupo EpA associada com o tempo de diagnóstico da doença reumática reforça o papel do componente inflamatório crônico apesar dos fatores de risco tradicionais serem semelhantes entre os grupos (GUPTA *et al.*, 2014).

Consideramos limitações desse estudo o número pequeno da amostra, que avaliada metodologia estatística do qui-quadrado pode ter falhado em encontrar significância em algumas análises que sinalizaram por diferenças. Ainda, o desenho transversal do estudo certamente contribuiu para a avaliação da relação entre atividade da doença e ocorrência de DCV. Alguns pacientes muito jovens tiveram como principal fator agravante de risco cardiovascular no método empregado (escore de risco global) o relato de DCV precoce familiar, o que nem sempre pôde ser comprovado por ser autor referido e suposto pelo indivíduo e, portanto, tenha gerado vieses de cálculo de risco.

7 PROPOSTAS

1. Implementar a estratificação de risco cardiovascular em todos pacientes EpA.
2. Realizar a avaliação de EMIC mesmo em pacientes com risco cardiovascular baixo.
3. Realizar dosagens periódicas de microalbuminúria para detecção de doença vascular precoce.
4. Implementar abordagem terapêutica adequada ao risco cardiovascular calculado.

8 CONCLUSÕES

- 1- A prevalência de DCV manifesta em pacientes com EpA é baixa e sem diferença com o grupo controle.
- 2- DCV subclínica é mais prevalente na EpA quando avaliada pela EMIC sem relação ao grau de atividade da doença, mas relacionada ao tempo de diagnóstico.
- 3- Pacientes com EA estão na sua maioria em condição de risco CV aumentado mesmo quando clinicamente controlados da doença reumática e com abordagem preventiva cardiovascular inadequada.
- 4- O valor médio da fração LDL do colesterol é maior nos pacientes com EpA comparados com o grupo controle.
- 5- Neste estudo os pacientes com EpA apresentam o valor médio da fração HDL do colesterol dentro dos níveis normais, refletindo o controle satisfatório da atividade inflamatória da doença.
- 6- O valor médio de microalbuminúria nos pacientes com EpA é maior que o grupo controle refletindo um maior comprometimento vascular precoce.
- 7- O estado nutricional dos pacientes com EpA, quando avaliado pelo IMC não difere do grupo controle.

9 BIBLIOGRAFIA

ALVES, C.; MEYER, I.; TORALLES, M. B. P.; SANTIAGO, M. B. Complexo principal de histocompatibilidade: sua participação na patogênese das doenças reumáticas auto-imunes, v. 19, n. 3, p. 155-163, **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, 2006.

AVINA-ZUBIETA, J. A.; CHOI, H. K.; SADATSAFAVI, M.; ETMINAN, M.; ESDAILE, J. M.; LACAILLE D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta analysis of observational studies, **Arthritis Rheumatology**, v. 59, p.1690-1697, 2008.

BARBOSA, K. B. F.; VOLP, A. C. P.; HERMSDORFF, H. H. M.; AVARRO-LASCO, I.; ZULET, M. A.; J ALFREDO MARTÍNEZ, J. A.; BRESSAN, J. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, n. 61, p. 1-8, 2011.

BEAGLEHOLE, R; BONITA, R. Global public health: a scorecard, **Lancet**, v. 372, n. 9654, p. 1988-1986, 2008.

BIASUCCI, L. M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice Clinical Use of Inflammatory Markers in Patients With Cardiovascular Diseases A Background Paper, disponível em < <http://www.circulationaha.org> (*Circulation*. 2004;110:e560-e567.)>, acesso em outubro de 2014.

BIASUCCI, L. M.; VITELLI, A. B. S; LIUZZO, G.; ALTAMURA, S.; CALIGIURI, G.; MONACO, C.; REBUZZI, A. G.; CILIBERTO, G.; MASERI, A. Elevated Levels of Interleukin6 in Unstable Angina **Circulation**, v. 94, n. 5, p. 874 – 877, 1 September 1996.

BISOENDIAL, R. J.; KASTELEIN, J. J. P.; STROES, E. S. G. C-reactive protein and atherogenesis: From fatty streak to clinical event, **Atherosclerosis**, v. 195, n. 2, p. 224-436, 2007.

BOTS, M. L.; GROBBEE, D. E.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter, **Stroke**, v. 36, n. 4, p. 762-7.1, 2005.

BRASIL, Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, **Diário Oficial da União**, 13 de junho de 2013, nº 12 Seção 1, p. 59. Disponível em < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em 05 de novembro de 2015

BROWN, M. A.; JEPSON, A.; YOUNG, A.; WHITTLE, H. C.; GREENWOOD, B. M.; WORDSWORTH, B. P. Ankylosing spondylitis in West Africans--evidence

for a non-HLA-B27 protective effect. **Annals of Rheumatic Disease**, v. 56, n. 1, p.68 - 70, 1997.

BOSI, P.L.; CARVALHO, A. M.; CONTRERA, D.; CASALE, G.; PEREIRA, M. A.; GRONNER, M.; DIOGO, T. L.; TORQUARTO, M. T. C. G.; OISHI, J.; ANGELA MERICE DE OLIVEIRA LEA, A. M. O. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo, **Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 6, p. 726 – 732, 2009.

BUTTLER, D. UN Targets top killers, **Nature**, Estados Unidos da América, v. 477, p. 260-261, 2011.

CALIN, A.; GARRETT, S.; WHITELOCK, H.; KENNEDY, L. G.; O'HEA, J.; MALLORIE, P.; JENKINSON, T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index, **Journal of Rheumatology**, v. 21, n. 12, p. 2286 - 2291, 1994.

CALISKAN, M.; ERDOGAN, D.; GULLU, H.; YILMAZ, S.; GURSOY, Y.; YILDIRIR, A.; YUCEL, E.; MUDERRISOGLU, H. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis, **Atherosclerosis**, v. 196, p. 306 - 312, 2008.

CONDE, R. A.; SAMPAIO-BARROS, P. D.; DONADI, E. A.; KRAEMER, M. H.; PERSOLI, L.; COIMBRA, I. B. Frequency of the HLAB27 alleles in Brazilian patients with AS, **Journal of Rheumatology**, v. 30, n.11, p. 2512, 2003.

DAMJANOV, N.; NURMOHAMED, M. T.; SZEKANECZ, Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer, **BMC Medicine**, 2014, disponível em <<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/48>>. Acesso em outubro de 2015.

DATASSUS, Mortalidade- Brasil, Óbitos p/Residência segundo Região, capítulo CID-10: IX. Doenças do aparelho circulatório, Período: 2013, disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em 10 de dezembro de 2015.

DEL RINCO'N, I.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; FREEMAN, G. L.; ESCALANTE, A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors, **Arthritis & Rheumatism**, v. 44, n. 12, p. 2737-2745, dez. 2001.

DORIA, A.; PUTTINI, P. C. S.; SHOENFELD, Y. Heart, rheumatism and autoimmunity, **Autoimmunity Reviews**, Milan, Italy. February 5 – 7, v. 3, p. 337 - 354, 2004.

DOUGADOS, M.; VAN DER LINDEN, S.; JUHLIN, R.; HUITFELDT, B.; AMOR, B.; CALIN, A.; CATS, A.; DIJKMANS, B.; OLIVIERI, I.; PASERO, G.; ERIC VEYS, E.; ZEIDLER, H. The European Spondylarthropathy Study Group

preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. **Arthritis & Rheumatology**, v. 34, p. 1218-27, 1991.

ERCAN, S.; GOKTEPE, F.; KISACIK, B.; PEHLIVAN, Y.; ONAT, A.M.; YAVUZ, F.; ALICI, H.; DAVUTOGLU, V. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients, **Modern Rheumatology**, v. 23, p.1063-1068, 2013.

FISMAN, E. Z.; ADLER, Y.; TENENBAUM, A. Biomarkers in cardiovascular diabetology: interleukins and matrixins, **Advances in Cardiology**, n. 4, p. 44 - 64, 2008.

FISMAN, E. Z. ; BENDERLY, M.; ESPER, R. J.; BEHAR, S.; BOYKO, V.; ADLER, Y.; TANNE, D.; MATAS, Z.; TENENBAUM, A. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction, **American Journal of Cardiology**, n. 98, p. 14 – 18, 2006.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal, **Cardiovascular Diabetology**, n. 9, p. 62, 2010.

GABRIEL, S. E. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. **Annals of Rheumatic Disease**, v. 69, supl. I, p. 61-64, 2010.

GARGIULO, P.; MARSICO, F.; PARENTE, A.; PAOLILLO, S.; CECERE, M.; CASARETTI, L.; PELLEGRINO, A. M.; FORMISANO, T.; FABIANI, I.; SORICELLI, A.; TRIMARCO, B.; PERRONE-FILARDI, P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal, **International Journal of Cardiology**, v. 170, p 286-290, 2014.

GARRETT, S.; JENKINSON T, KENNEDY LG, WHITELOCK H, GAISFORD P, CALIN A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. **Journal of Rheumatology**, v. 21, p.2286 - 2291, 1994.

GUPTA, N.; SAIGAL, R.; GOYAL, L.; AGRAWAL, A.; RAJAT BHARGAVA, R.; AGRAWAL, A. Carotid Intima Media Thickness as a Marker of Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis, **International Journal of Rheumatology**, disponível em <http://dx.doi.org/10.1155/2014/8391352014>, acesso em outubro de 2015.

HAN, C.; ROBINSON JR, D. W.; HACKETT, M.V.; PARAMORE, L. C.; FRAEMAN, K. H.; BALA, M. V. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis, **Journal of Rheumatology**, v. 33, p. 2167-72, September, 2006.

HAROON, N. N.; J. MICHAEL PATERSON, J. M.; ROBERT D. INMAN, R. D.; HAROON, N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality A Population-Based Study, **Annals of Internal Medicine**, v.163, p. 409-416, 2015.

HORREAU, C.; POUPLARD, C.; BRENAUT, E.; BARNETCHE, T.; MISERY, L.; CRIBIER, B.; JULLIEN, D.; ARACTINGI, S.; AUBIN, F.; JOLY, P.; LE MAÎTRE, M.; ORTONNE, J. P.; PAUL, C.; RICHARD, M. A. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review, **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, supl. 3, p. 12-29, 2013.

JAMES, S. K.; ARMSTRONG, P.; BARNATHAN, E.; CALIFF, R.; LINDAHL, B.; SIEGBAHN, A.; SIMOONS, M. L.; TOPOL, E. J.; VENGE, P.; WALLENTIN, L.; GUSTO IV ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. **Journal of American College of Cardiology**, n. 41, p. 916 – 924, 2003.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro; 2010.

JOHN, H.; KITAS, G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease, **European Journal of Internal Medicine**, v. 23 , p. 575-579, 2012.

KATARIA, R. K.; BRENT, L. H. Spondyloarthropathies. *Am Fam Physician*, v. 69, n.12, p.2853 – 2860, 2004.

KAWAMURA, T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) Determinado por Esfigmomanômetros Oscilométricos Automáticos, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 5, p. 322-326, mai. 2008.

KIMHI, O.; CASPI, D.; BORNSTEIN, N. M.; MAHARSHAK, N.; GUR, A.; ARBEL, Y.; COMANESHTER, D.; PARAN, D.; WIGLER, I.; LEVARTOVSKY, D.; BERLINER, S.; ELKAYAM, O. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis, **Seminars in Arthritis Rheumatism**, n.36, p. 203 - 209, 2007.

KNOCKAERT, D. C.; Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases, **European Heart Journal**, n. 28, p. 1797-1804, 2007.

LAUTERMANN, D.; BRAUN, J. Ankylosing spondylitis – Cardiac manifestations **Clinical and Experimental Rheumatology**, n 20, supl. 28, p.11-15, 2002.

LIBMAN, E.; SACKS, B. A hitherto undescribed form of valvular and mural Endocarditis, **Archives of Internal Medicine**, v. 33, p. 701-707, 1924.

LUKAS C, LANDEWÉ R, SIEPER J, DOUGADOS M, DAVIS J, BRAUN J, van der LINDEN S, van der HEIJDE D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis, **Annals of Rheumatic Disease**; v. 68, p. 18-24, 2009.

MACHADO, P.; LANDEWÉ, R.; LIE, E.; KVIEN, T. K.; BRAUN, J.; BAKER, D.; VAN DER HEIJDE, D. Activity states and improvement scores (ASDAS): defining cut-off values for disease Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. **Annals of Rheumatology Disease**, v.70, n.1, p.47-53, 2011.

MARADIT-KREMERS, H.; CROWSON, C. S.; NICOLA, P. J.; BALLMAN, K. V.; ROGER, V. L.; JACOBSEN, S. J.; GABRIEL, S. E. Increased Unrecognized Coronary Heart Disease and Sudden Deaths in Rheumatoid Arthritis, **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 2, p. 402–411, fev. 2005.

MATHIEU, S.; GOSSEC, L.; DOUGADOS, M.; SOUBRIER, M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. 4, p. 557-563, Apr. 2011.

Mathias Jr., W.; Tsutsui, J. M.; Ecocardiografia , Barueri, SP: Manole, 2012.

MASON, J. C.; LIBBY, P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions, **European Heart Journal**, n. 21, v.36, p.482-489.

MENDIS, S. The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective, **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 53, n. 1, 2010, p. 10-14, 2010.

PAPAGORAS A, C; MARKATSELIA, T. E.; SAOUGOUB, I.; ALAMANOS, Y.; ZIKOU, A. K.; VOULGARI, P. V.; KIORTSIS, D. N.; ALEXANDROS, A.; DROSOS, A. A.; Cardiovascular risk profile in patients with spondyloarthritis, **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 1, p. 57-63, Jan. 2014.

PERK, J.; DE BACKER, G.; GOHLKE, H.; GRAHAM, I.; REINER, Z.; VERSCHUREN, W. M. M.; ALBUS, C.; BENLIAN, P.; BOYSEN, G.; CIFKOVA, R.; DEATON, C.; EBRAHIM, S.; FISHER, M.; GERMANO, G.; HOBBS, R.; HOES, A.; KARADENIZ, S.; MEZZANI, A.; PRESCOTT, E.; RYDEN, L.; SCHERER, M.; SYVÄNNE, M.; SCHOLTE OP REIMER, W. J. M.; VRINTS, C.; WOOD, D.; ZAMORANO, J. L.; ZANNAD, F.; European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012) **European Heart Journal**; v. 33; p. 1635-1701; 2012.

PETERS, M. J.; SYMMONS, D. P. M.; MCCAREY, D.; DIJKMANS, B. A. C.; NICOLA, P.; KVIEN, T. K.; MCLNNES, I. B.; HAENTZSCHEL, H.; GONZALES-GAY, M. A.; PROVAN, A.; SEMB, A.; SIDIROPOULOS, P.; KITAS, P.; SMULDERS, Y. M.; SOUBRIER, M.; SZEKANECZ, Z.; SATTAR, N.; NURMOHAMED, M. T.; EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis, **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, p. 325-331, 2010.

PNAD - Pesquisa especial sobre tabagismo (PETab), 2008. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2008/suplementos/tabagismo/pnad_tabagismo.pdf [Acesso em novembro de 2015].

POYNTON, F. J.; PAINE, A.: *Researches on Rheumatism*, London, 1913.

PRATI C, CLAUDEPIERRE P, PHAM T, WENDLING, D. Mortality in spondylarthritis. **Joint Bone Spine**; v. 78, p. 466-470, 2011.

RIDKER, P. M. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention, **Circulation**, v. 107, p. 363-369, 2003.

RIDKER, P. M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M. J.; RUSSELL P. TRACY, R. P.; HENNEKENS, C. H. **Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men**, New England Journal Medicine, n. 336, p. 973-979, 1997.

RESOLUÇÃO 466 Conselho Nacional de Saúde, **Diário Oficial da União**, n. 12, quinta-feira, 13 de junho de 2013, seção 1, p. 59.

RODRIGUES, C. E. M.; VIEIRA, W. P.; BORTOLUZZO, A. B.; GONÇALVES, C. R.; DA SILVA, J. A. B.; XIMENES, A. C.; BÉRTOLO, M. B.; RIBEIRO, S. L. E.; KEISERMAN, M.; MENIN, M.; SKARE, T. L.; CARNEIRO, S.; AZEVEDO, V. F.; ALBUQUERQUE, E. N.; BIANCHI, W. A.; BONFI GLIOLI, R.; CAMPANHOLO, C.; CARVALHO, H. M. S.; COSTA, I. P.; DUARTE, A. P.; KOHEM, C. L.; LEITE, N. H.; LIMA, S. A. L.; MEIRELLES, E. S.; PEREIRA, I. A.; PINHEIRO, M. M.; POLITO, E.; RESENDE, G. G.; ROCHA, F. A. C.; SANTIAGO, M. B.; SAUMA, M. F. L. C.; VALIM, V.; SAMPAIO-BARROS, P. D. Baixa prevalência das manifestações extra articulares renais cardíacas, pulmonares e neurológicas nas EpAs: análise do Registro Brasileiro de EpAs; **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 3, p. 375-383; Fortaleza; Brasil, 2012.

RUS, H.G.; VLAICU, R.; NICULESCU, F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. **Atherosclerosis**, v. 127, p. 263-271, 1996.

SAMPAIO-BARROS, P. D.; BERTOLO, M. B.; KRAEMER, M. H.; NETO, J. F.; SAMARA, A. M. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. **Journal of Rheumatology**; v. 28, n. 3, p. 560 - 565, 2001.

SEMB, A. G.; KVIEN, T. K.; DeMICCO, D. A.; FAYYAD, R.; WUN, C. C.; LaROSA, J.; BETTERIDGE, J.; PEDERSEN, T. R.; HOLME, I. Prediction of Cardiovascular Events in Patients with Ankylosing Spondylitis and Psoriatic

Arthritis: Role of Lipoproteins in a High-risk Population; **The Journal of Rheumatology**, v. 39, p.1433-1440, 2012.

SENNA E. R.; DE BARROS A. L.; SILVA E. O.; COSTA, I. F. ; PEREIRA, L. V. B ; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **Journal of Rheumatology**; v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SHOTT, S. Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company, 1990.

SIEPER, J.; RUDWALEIT, M.; BARALIAKOS, X.; BRANDT, J.; BRAUN, J.; BURGOS-VARGAS, R.; DOUGADOS, M.; HERMANN, K. G.; LANDEWÉ, R.; MAKSYMOWYCH, W.; VAN DER HEIJDE, D. **Annals of Rheumatism Disease**; v. 68, supl. 2, p. 1 – 44, 2009.

SIMÃO, A.F.; PRECOMA, D.B.; ANDRADE, J.P.; CORREA FILHO, H; SARAIVA, J.F.K.; OLIVEIRA, G.M.M.; MURRO, A.L.B.; CAMPOS, A.; ALESSI, A.; AVEZUM JUNIOR, A.; ACHUTTI, A.C.; MIGUEL A.C.M.G.; SOUSA, A.C.S.; LOTEMBERG, A.M.P.; LINS, A.P.; FALUD, A.A.; BRANDÃO, A.A.; SANJULIANI, A.F.; SBISSA, A.S.; ALENCAR FILHO, A.C.; HERDY, A.H.; POLANCZYK, C.A.; LANTIERI, C.J.; MACHADO, C.A.; SCHERR, C.; STOLL, C.; AMODEO, C.; ARAÚJO, C.G.S.; SARAIVA, D.; MORIGUCHI, E. H.; MESQUITA, E. T.; CESENA, F. H. Y.; FONSECA, F. A. H.; CAMPOS, G. P.; SOARES, G. P.; FEITOSA, G. S.; XAVIER, H. T.; CASTRO, I.; GIULIANO, I. C. B.; RIVERA, I. V.; GUIMARAES, I. C. B.; ISSA, J. S.; SOUZA, J. R. M.; FARIA NETO, J. R.; CUNHA, L. B. N.; PELLANDA, L. C.; BORTOLOTO, L. A.; BERTOLAMI M. C.; MINAME, M. H.; GOMES, M. A. M.; TAMBASCIA, M.; MALACHIAS, M. V. B.; SILVA, M. A. M.; IZA, M. C. O.; MAGALHÃES, M. E. C.; BACELLAR, M. S. C.; MILANI, M.; WAJNGARTEN, M.; GHORAYEB, N.; COELHO, O. R.; VILLELA, P. B.; JARDIM, P. C. B. V.; SANTOS FILHO, R. D.; STEIN, R.; CASSANI, R. S. L.; D'AVILA, R. L.; FERREIRA, R. M.; BARBOSA, R. B.; POVOA R. M. S.; KAISER, S. E.; ISMAEL, S. C.; CARVALHO, T.; GIRALDEZ, V. Z. R.; COUTINHO, W.; SOUZA, W. K. S. B. I Diretriz de Prevenção Cardiovascular, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, supl. 2, p. 1- 63, Rio de Janeiro, Brasil, dez. 2013.

SKARE, T. L.; VERCEZE, G. C.; OLIVEIRA, A. A.; PERRETO, S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients, **Sao Paulo Medical Journal**, Curitiba, Brasil, v. 131, n. 2, p. 100-105, 2013.

SOARES, MRMP. Avaliação metabólica, inflamatória e da função cardíaca em pacientes com espondilite anquilosante. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde Aplicada a Reumatologia) São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2012.

TAM, Shang, Q.; Kun, E. W.; Lee, K. L.; Yip, M. L.; Li, M.; Li, T. K.; Zhu, T. Y.; Pui, M. O.; Li, E. K.; Yu, C. M. The effects of golimumab on subclinical

atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial, **Rheumatology**, n. 53, p.1065 - 1074, 2014.

STOLWIJK, C.; BOONEN, A.; VAN TUBERGEN, A.; REVEILLE, J. D. Epidemiology of Spondyloarthritis, **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v.38, p. 441- 476, 2012.

TAVARES, A.; BRANDÃO, A. A.; SANJULIANI, A. F.; NOGUEIRA, A. R.; MACHADO, C. A.; POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E.; NEGRÃO, C. E.; AMODEO, C.; RODRIGUES, C. I. S.; GIORGI, D. M. A.; MION JÚNIOR, D.; VIANNA, D.; CONSOLIM-COLOMBO, F.; ALMEIDA, F. A.; NOBRE, F.; PLAVNIK, F. L.; FEITOSA, G.; LOPES, H.; CHAVES, H.; SANTELLO, J. L.; RIBEIRO, J. R.; ORTEGA, K. C.; BORTOLOTO, L. A.; GOMES, M. A. M.; MALACHIAS, M. V. B.; MAGALHÃES, M. E. C.; ZANELLA, M. T.; NEVES, M. F.; WAJNGARTEN, M.; KOHLMANN JR., O.; PASSARELLI, O.; JARDIM, P. C. V.; FRANCO, R. J. S.; MULINARI, R. A.; DE PAULA, R. B.; FERREIRA FILHO, S.; DE SOUZA, W. K. S. B.; OIGMAN, W. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. 95, v. 1, supl.1, p. 1-51, 2010.

TEKIN, N. S.; TEKIN, I. O.; BARUT, F.; SIPAHI, E. Y. Accumulation of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Psoriatic Skin and Changes of Plasma Lipid Levels in Psoriatic Patients. **Mediators of Inflammation**, doi:10.1155/2007/78454.

THYGESEN, T.; ALPERT, J. A.; JAFFE, A. S.; SIMOONS, M. L.; CHAITMAN, B. R.; HARVEY D. WHITE, H. D. Third universal definition of myocardial infarction, **European Heart Journal**, v. 33, p. 2551-2567, 2012.

TOBIN, A. M.; VEALE, D. J.; FITZGERALD, O.; ROGERS, S.; COLLINS, P.; O'SHEA, D.; KIRBY, B. Cardiovascular Disease and Risk Factors in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis, **The Journal of Rheumatology**, v. 3, n. 7, 2010.

ÜSTÜN, N.; KURT, M.; ATCI, N.; YAĞIZ, E.; GÜLER, H.; TURHANOĞLU, A.; Increased Epicardial Fat Tissue Is a Marker of Subclinic Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis, **Archives of Rheumatology**, v. 29, n. 4, p. 267-272, 2014.

VALENTE, R. L. M.; VALENTE, J. M.; DE CASTRO, R. R. W.; ZIMMERMANN, A. F.; FIALHO, S. C. M. S.; PEREIRA, I. A. Aterosclerose subclínica em pacientes com espondilite anquilosante: há um papel para a inflamação? **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 5, p. 377-381, set/out. 2013.

VAN DER HEIJDE, D.; LANDEWÉ, R.; FELDTKELLER, E. Proposal of a linear definition of the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) and comparison with the 2-step and 10-step definitions. **Annals of Rheumatology Disease**, v. 67, n. 4, p. 489-93, 2008.

VAN DOORNUM, S.; MC COLL, G.; WICKS, I. P. Accelerated atherosclerosis: an extra articular feature of rheumatoid arthritis? **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 4, p. 862-873, 2002.

XAVIER H. T., IZAR M. C., FARIA NETO J. R., ASSAD M. H., ROCHA V. Z., SPOSITO A. C., FONSECA F. A., DOS SANTOS J. E., SANTOS R. D., BERTOLAMI M. C., FALUDI A. A., MARTINEZ T. L. R., DIAMENT J., GUIMARÃES A., FORTI N. A., MORIGUCHI E., CHAGAS A. C. P., COELHO O. R., RAMIRES J. A. F. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, supl. 1, Out. 2013.

WAKKEE, M.; THIO, H. B.; PRENS, E. P.; SIJBRANDS, E. J. G.; NEUMANN, H. A. M. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients, **Atherosclerosis**, v. 190, p. 1-9, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Media Centre, The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2015

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Global strategy on diet, physical activity and health. Disponível em: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R17-en.pdf> Acesso em: 25 de janeiro de 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prevalência de Doença Cardiovascular em Pacientes Portadores de EpA no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS.

Pesquisador: Delcio Gonçalves da Silva Junior

Você está sendo convidado a participar do estudo citado acima que pretende levantar qual é a frequência de ocorrência das doenças cardiovasculares nos pacientes com EpA e comparar esta ocorrência com pessoas sem reumatismo. O motivo para isso é porque alguns tipos de reumatismo aumentam a chance da pessoa sofrer também de algum problema cardiovascular como pressão alta (hipertensão arterial), infarto (infarto do miocárdio), derrame (AVC), diminuição da força de bombeamento do coração (insuficiência cardíaca) e obstrução dos vasos (vasculites, ateromas).

Apesar dessa associação já ter sido muito estudada em pacientes com Lúpus e artrite reumatoide, isso ainda não está claro nos pacientes com EpAs, um tipo específico de reumatismo. Nós acreditamos que isso seja importante porque alguns pacientes podem apresentar alterações cardiovasculares somadas à doença reumática. Conhecer essa frequência de ocorrência nos pacientes com EpA da nossa instituição poderia modificar a conduta dos profissionais de saúde que cuidam desses pacientes e, talvez, o seu tratamento.

Procedimentos:

Se você foi convidado a participar do projeto é por que já faz parte dos pacientes cadastrados no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFMS ou para fazer parte do grupo controle, ou seja, o grupo de pessoas sem reumatismo e que serão comparados com os pacientes do ambulatório de reumatologia. Os grupos serão comparados para se avaliar se existem diferenças entre a presença de doenças cardiovasculares e os seus fatores de risco.

Sua participação é totalmente voluntária. Se concordar em participar, os dados da pesquisa serão coletados durante as consultas regulares que você já realiza no ambulatório ou que serão agendadas pelo pesquisador no ambulatório do Hospital

Data ____/____/____

Participante _____

Pesquisador _____

Universitário. Seu peso, altura e circunferência abdominal (medida da cintura) serão anotados. Será realizada uma coleta de sangue (aproximadamente 20 ml) através de punção de veia de um dos antebraços com material estéril após período de jejum de 10 horas. Uma amostra de urina será solicitada em um recipiente fornecido a você. Serão realizados exames de sangue para dosagem de componentes como creatinina, colesterol, glicose, ácido úrico, Interleucina-6. Muitos desses fazem parte da rotina de acompanhamento do ambulatório. Outros fazem parte da rotina do ambulatório de cardiologia e de uma consulta cardiológica preventiva, como dosagem de Proteína-C reativa ultrassensível, e microalbuminúria. Além disso, você será realizado um eletrocardiograma, um ecocardiograma (ultrassom do coração) e um ultrassom de carótidas (ultrassom dos vasos do pescoço). Esses exames são realizados por um médico especialista em ecocardiografia e outro em ultrassonografia do Hospital Universitário. Você precisará se deitar em uma maca na sala do exame.

Riscos:

Você pode se sentir envergonhado (a) ou tímido (a) quanto ao seu peso, medida da circunferência do abdome ou na realização dos exames de ultrassom. As perguntas sobre o grau da doença, coleta de história médica e realização de exames complementares podem prolongar as consultas e causar retornos. Os exames de sangue dificilmente causam problemas. Porém pequenos hematomas ou mesmo infecções podem ocorrer no local das punções de coleta de sangue.

Procuraremos manter você tranquilo e resguardado em sua integridade, respeitando seus limites e desejo em responder as questões ou realizar os exames que serão feitos conforme as técnicas determinadas pelos órgãos reguladores e conselhos profissionais.

Benefícios:

Você terá acesso a um atendimento médico mais amplo e sistematizado, com especialistas de áreas diferentes e complementares e com a possibilidade de realizar prevenção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares. No caso da constatação da presença de doença cardiovascular você poderá, se concordar, ser encaminhado ao ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário para receber acompanhamento.

Garantia de esclarecimento, liberdade de recusa e sigilo:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa no que desejar e ter todas as dúvidas retiradas pelos pesquisadores. Você pode também solicitar esclarecimentos ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP) pelo telefone (67) 3345-7187. Você é livre para recusar a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não vai causar qualquer perda de benefícios ou alteração no seu atendimento.

O(s) pesquisador (es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames serão anotados e/ou fixados no seu prontuário e estarão disponíveis para você a qualquer momento, mas permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no seu prontuário e outra será fornecida a você. Você deve guardar sua via por cinco anos.

Custos e despesas:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Caso haja necessidade de você se deslocar ao hospital especificamente para uma consulta ou procedimento da pesquisa você será receberá 10 reais como ajuda de custo para transporte. Não está previsto nenhum seguro para cobertura de eventuais problemas no estudo.

Consentimento:

Ao dar meu consentimento através da minha assinatura neste documento, eu afirmo que compreendi e me foi esclarecido satisfatoriamente todas as minhas dúvidas. Assim sendo eu concordo voluntariamente em participar do estudo.

Eu entendo que este termo de consentimento será arquivado junto aos meus registros médicos, e que eu receberei uma cópia deste documento.

Autorizo o acesso ao meu prontuário àquelas pessoas identificadas e autorizadas pela Instituição especificamente para coleta das minhas informações necessárias à pesquisa _____ em _____ questão.

Caso queira solicitarei pessoalmente durante as visitas agendadas ou por telefone informações sobre a pesquisa e meus dados. Número de contato: 67 3345 3305.

Nome do participante

Assinatura do participante

____/____/____
Data

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

____/____/____
Data

9 ANEXOS

ANEXO A

Questionário BASFI

Índice Funcional em Espondilite Anquilosante

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada:

1. Calçar meias ou meias-calças sem ajuda de alguém nem ajuda técnica (por exemplo, um dispositivo auxiliar para calçar meias).

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

2. Dobrar-se para frente pela cintura para apanhar uma caneta do chão sem ajuda técnica.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

3. Esticar-se para chegar a uma prateleira alta sem a ajuda de alguém, nem ajuda técnica (por exemplo, alguém dar uma mão).

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

4. Levantar-se de uma cadeira sem braços sem usar as mãos ou qualquer outra ajuda.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

5. Partindo da posição de deitado/a de costas no chão, pôr-se de pé sem ajuda.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

6. Ficar de pé sem apoio durante 10 minutos, sem sentir desconforto.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

7. Subir 12-15 degraus sem usar o corrimão ou ajuda técnica. Um pé em cada degrau.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

8. Olhar por cima do ombro sem virar o corpo.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

9. Fazer atividades fisicamente exigentes (por exemplo, exercícios de fisioterapia, jardinagem ou desporto).

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

10. Executar as atividades diárias, em casa ou no trabalho.

FÁCIL _____ IMPOSSÍVEL

BASFI: média da soma dos valores das questões 1 a 10

ANEXO B

Formulário BASDAI

Índice de Atividade de Doença em Espondilite Anquilosante

Pontue de 0 a 10 para as resposta a seguir:

1) Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10

Nenhum

Intenso

2) Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril, relacionada à espondilite anquilosante que você tem tido?

0 _____ 10

Nenhum

Intenso

3) Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10

Nenhum

Intenso

4) Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve em regiões do corpo dolorosas ao toque ou à compressão?

0 _____ 10

Nenhum

Intenso

5) Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10

Nenhum

Intenso

6) Quanto tempo dura a sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 min _____ 30 min _____ 1h _____ 1,5h _____ 2 h

0 _____ 10

ANEXO C

Formulário BASMI

Índice Metrológico de Espondilite Anquilosante

Flexão lombar lateral	
	Média D/E
Distância trago-parede	
	Média D/E
Flexão lombar (Schober modificado)	
Distância intermaleolar	
Rotação cervical	
	Média D/E

BASMI: média da soma dos valores

ANEXO D

CÁLCULO DO ÍNDICE DE ASDAS-PCR E ASDAS-VHS

Disponível em www.asas-group.org

ASDAS

Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Back Pain [0-10]

Duration Morning Stiffness [0-10]

Patient Global [0-10]

Peripheral Pain/Swelling [0-10]

C-Reactive Protein (mg/l)

Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)

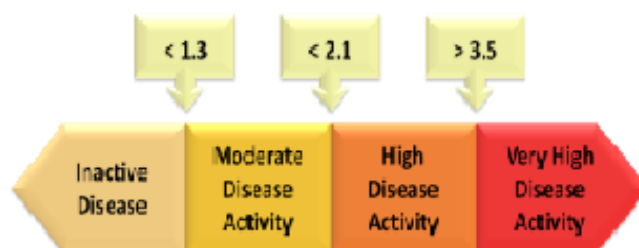
ASDAS-CRP

ASDAS-ESR

Clear

ASDAS

ASDAS disease activity states



ASDAS improvement criteria



ANEXO E

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR GLOBAL Segundo V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose

FASE 1: Critérios para identificação de alto risco cardiovascular para homens e mulheres

Doença aterosclerótica arterial coronária, cerebrovascular ou obstrutiva periférica, com manifestações clínicas (eventos CV)
Aterosclerose na forma subclínica, significativa, documentada por metodologia diagnóstica.
Procedimentos de revascularização arterial
Diabetes melito tipos 1 e 2
Doença renal crônica
Hipercolesterolemia familiar (HF)

A presença de um dos fatores acima identifica risco > 10% em mulheres e > 20% em homens

Fatores agravantes de risco cardiovascular para homens e mulheres

História familiar de doença arterial coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos) (recomendação IIa, evidência A)
Critérios de síndrome metabólica de acordo com a IDF ^{24,25} (recomendação IIb, evidência A)
Microalbuminúria (30-300 µg/min) ou macroalbuminúria (> 300 µg/min) (recomendação IIb, evidência B)
Hipertrofia ventricular esquerda (recomendação IIa, evidência B)
Proteína C reativa de alta sensibilidade > 2 mg/l ²⁶ (recomendação IIa, evidência B)
- Espessura íntima-média de carotidas > 1,00 (recomendação IIb, evidência B);
- Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo ²² (recomendação IIa, evidência A);
- Índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9 ²² (recomendação IIa, evidência A).

Critérios utilizados para reclassificação quando risco calculado for intermediário. A presença de um dos agravantes acima reclassifica homens e mulheres em risco alto.

Fase 2: Atribuição de pontos de acordo com risco cardiovascular global para mulheres

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-139		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
pontos							Total

Risco global em 10 anos para mulheres:

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	< 1	13	10,0
-1	1,0	14	11,7
0	1,2	15	13,7
1	1,5	16	15,9
2	1,7	17	18,5
3	2,0	18	21,6
4	2,4	19	24,8
5	2,8	20	28,5
6	3,3	21+	> 30
7	3,9		
8	4,5		
9	5,3		
10	6,3		
11	7,3		
12	8,6		

Se risco calculado for menor que 5% e história familiar para DCV precoce reclassificar em risco intermediário

Se risco calculado estiver entre 5% e 10% avaliar presença de agravantes de risco.

Fase 2: Atribuição de pontos de acordo com risco cardiovascular global para homens

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-139		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15+	75+						
pontos							Total

Pontuação de risco em homens:

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	< 1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	> 30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

Se risco calculado for menor que 5% e história familiar para DCV precoce reclassificar em risco intermediário

Se risco calculado estiver entre 5% e 20% avaliar presença de agravantes de risco.

Classificação de risco

Risco absoluto em 10 anos	%
Baixo risco	< 5 em homens e mulheres
Risco intermediário	≥ 5 e ≤ 10 nas mulheres ≥ 5 e ≤ 20 nos homens
Alto risco	> 10 nas mulheres > 20 nos homens