

**Título: O Tratamento da Artrite Reumatoide com Medicamentos Biológicos e seu Impacto no Risco Cardiovascular.**

**Categoria:** Clínico (Apresentação Oral)

**Instituição:** Centro Universitário São Camilo (Campus Ipiranga)

**Autores:** Padula, AL<sup>1</sup>; Benedito, VL<sup>1</sup>; Bernardo, LC<sup>1</sup>; Cazallas, P<sup>1</sup>; Zago, LR<sup>1</sup>; Torres, TM<sup>2</sup>.

1 – Discente do curso de medicina do Centro Universitário São Camilo;

2 – Docente da disciplina de Reumatologia do Centro Universitário São Camilo;

**Dados 1º Autor:**

**Nome:** André Lopes Padula

**Endereço:** Rua Dona Olga, 448 – Guarulhos – SP – CEP: 07044-010

**Telefone:** (11) 98239-4258

**E-mail:** andre.l.padula@gmail.com

**Título: O Tratamento da Artrite Reumatoide com Medicamentos Biológicos e seu Impacto no Risco Cardiovascular.**

**Categoria:** Clínico (apresentação oral)

**Descritores:** Artrite Reumatoide; Infliximab; Tocilizumab; Rituximab; Doenças Cardiovasculares.

## **Resumo**

**Introdução:** A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica e possui alto índice de eventos cardiovasculares. Por esta ser a maior causa de mortalidade da patologia, há impacto direto sobre o prognóstico e sua evolução. Com a introdução de medicamentos biológicos, houve uma melhora na qualidade de vida, e no prognóstico dos portadores de AR pela redução do risco cardiovascular.

**Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa que após determinação dos descritores, foi realizada a pesquisa nas bases de dados resultando em 759 artigos, dentre estes, 40 foram utilizados na produção deste estudo. Os artigos integram as seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, Bireme e LILACS.

**Resultados:** Os trabalhos produzidos até o presente momento mostraram redução do risco cardiovascular por diversos mecanismos, como a redução do processo inflamatório e melhora do perfil lipídico implicando diretamente no retardado da formação de placa aterosclerótica e melhora da função endotelial. Entretanto há alguns trabalhos controversos sobre os efeitos destas drogas, como no uso do Infliximabe demonstrando que pode ter ação pró-aterogênica a longo prazo e aumento de massa gordurosa. Tocilizumabe que isolado não parece ocorrer efeito positivo sobre o perfil lipídico, diferentemente de quando associado ao Metotrexato e Rituximabe o qual se questiona a segurança, visto seu efeito colateral ser Síndrome Coronariana Aguda, inconclusivos acerca do uso de Golimumabe onde a pesquisa retornou apenas dois trabalhos, um trazendo efeitos positivos e outro deixando que não estão claros os benefícios, e ausência de resultados na pesquisa do Certolizumabe.

**Conclusão:** Nosso estudo evidenciou que o tratamento com medicamentos biológicos, revolucionou a progressão da artrite reumatoide e que alguns medicamentos foram capazes de reduzir o risco cardiovascular desses pacientes, melhorando seu perfil lipídico, reduzindo processo inflamatório e consequentemente retardando a aterosclerose. No entanto, nosso estudo também mostrou que, há controvérsias com relação ao efeito cardioprotetor de algumas drogas. Portanto, acreditamos ser necessário mais estudos de longo prazo sobre os efeitos cardiovasculares das novas drogas biológicas, para que possam ser indicadas com mais precisão na prática clínica.

## **O Tratamento da Artrite Reumatoide com Medicamentos Biológicos a seu Impacto no Risco Cardiovascular.**

### **Resumo**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica e possui alto índice de eventos cardiovasculares. Por esta ser a maior causa de mortalidade da patologia, há impacto direto sobre o prognóstico e sua evolução.

Visto o avanço do manejo da doença nos últimos anos e a introdução de novas terapias antirreumáticas com o uso de biológicos, houve uma melhora na qualidade de vida, com a remissão clínica, e no prognóstico dos portadores de AR pela redução do risco cardiovascular.

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura dos últimos 10 anos sobre o impacto no risco cardiovascular no uso dos principais imunobiológicos usados no tratamento da AR (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Golimumabe, Certolizumabe, Tocilizumabe, Abatacepte, Rituximabe).

Os trabalhos produzidos até o presente momento mostraram redução do risco cardiovascular por diversos mecanismos, como a redução do processo inflamatório e melhora do perfil lipídico implicando diretamente no retardado da formação de placa aterosclerótica e melhora da função endotelial.

Entretanto há alguns trabalhos controversos sobre os efeitos destas drogas, como no uso do Infliximabe demonstrando que pode ter ação pró-aterogênica a longo prazo e aumento de massa gordurosa; Tocilizumabe que isolado não parece ocorrer efeito positivo sobre o perfil lipídico, diferentemente de quando associado ao Metotrexato; Rituximabe o qual se questiona a segurança, visto seu efeito colateral ser Síndrome Coronariana Aguda e por haver pacientes não responsivos à droga e portanto não trazendo melhora no perfil lipídico; inconclusivos acerca do uso de Golimumabe que a pesquisa retornou apenas dois trabalhos, ambos associados ao Metotrexato e divergentes em suas conclusões, um trazendo efeitos positivos e outro deixando que não estão claros os benefícios; e ausentes no caso do Certolizumabe, o qual não foi encontrado nenhum trabalho a respeito.

## **Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic chronic inflammatory disease and has a high rate of cardiovascular events. Because this is the major cause of pathology mortality, there is a direct impact on prognosis and its evolution.

Given the progress of disease management in recent years and the introduction of new antirheumatic therapies with the use of biologics, there has been an improvement in the quality of life, with clinical remission, and in the prognosis of patients with RA by reducing cardiovascular risk.

The present study is a narrative review of the literature of the last 10 years on the impact on cardiovascular risk in the use of the main immunobiologics used in the treatment of RA (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Tocilizumab, Abatacept, Rituximab).

The studies produced to date have shown a reduction in cardiovascular risk by several mechanisms, such as the reduction of the inflammatory process and improvement of the lipid profile, directly affecting the delayed atherosclerotic plaque formation and improvement of endothelial function. However, there is some controversial work on the effects of these drugs, such as the use of Infliximab demonstrating that it may have long-term pro-atherogenic action and increased fat mass. Tocilizumab alone does not appear to have a positive effect on lipid profile, unlike when associated with methotrexate and Rituximab which questions safety, as its side effect is Acute Coronary Syndrome and there are patients not responsive to the drug and therefore not improving lipid profile, inconclusive about the use of Golimumab that the research returned only two studies, both associated with methotrexate and divergent in their conclusions, one bringing positive effects and the other leaving that the benefits and absent in the case of Certolizumab are not clear and no work was found.

## **Introdução**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica inflamatória imunomediada sistêmica que, quando não tratada, pode levar a dor, dano articular, declínio funcional e piora da qualidade de vida, com risco aumentado de comorbidades e mortalidade [1]. Esta doença, caracterizada por poliartrite simétrica, afeta de 0,5 a 1% da população mundial [2] e faz com que a mortalidade seja três vezes maior do que a da população em geral, devido ao aumento da frequência de doenças cardiovasculares, responsáveis por até 40% das mortes em pacientes com AR [3].

Nas últimas décadas, o manejo da AR foi drasticamente alterado pela introdução de uma abordagem-alvo visando alcançar um controle aceitável da doença, definido como um estado de remissão clínica ou baixa atividade da doença nos pacientes diagnosticados [1]. Este controle é feito mediante drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs), biológicas e não biológicas [3].

Destes tratamentos, a terapia biológica melhorou substancialmente o prognóstico e os resultados dos pacientes com AR nos últimos anos. O primeiro tratamento biológico disponível foi o anti-TNF, logo em seguida o rituximab foi aprovado e posteriormente o tocilizumab e o abatacept.[4] Desta maneira, torna-se imprescindível analisar os resultados na literatura sobre o impacto da terapia biológica no risco cardiovascular nestes pacientes.

## **Objetivo**

Avaliar o impacto da terapia biológica sobre o risco cardiovascular, em pacientes portadores de artrite reumatoide.

## **Metodologia**

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa e de fonte secundária, visto que são feitas análises, sínteses e avaliações de resultados; sendo o tratamento destes resultados de caráter qualitativo. Foi feita a análise crítica de um conjunto selecionado de artigos científicos, todos indexados em bases científicas, de modo ordenado e estruturado. Inicialmente, buscamos os descritores no Mesh Terms. Visto a existência dos termos escolhidos, foi realizada a pesquisa utilizando-os nas bases de dados. A busca resultou em 759 artigos, dentre estes, 40 foram utilizados na produção desta revisão narrativa. Quanto à construção do trabalho, essa foi desenvolvida a partir da definição de área e tema de pesquisa, seguida por criteriosa escolha de descritores e das referências a fazerem parte do estudo, leitura e análise das fontes, apresentação das informações de forma compilada e sintética em um modelo estruturado para posterior análise. Os artigos integram as seguintes bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (Scielo) onde foram encontrados 1 artigo, U. S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) onde foram encontrados 736 artigos, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), onde foram encontrados 22 artigos e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) onde não foram encontrados nenhum artigo. Na pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores e operadores booleanos: “Arthritis, Rheumatoid; AND Infliximab; OR Etanercept; OR Adalimumab; OR Golimumab; OR Certolizumab Pegol; OR Tocilizumab; OR Abatacept; OR Rituximab; AND Cardiovascular Diseases”. Os critérios de exclusão foram presença de quaisquer outras doenças reumatológicas que não a artrite reumatoide e artigos anteriores a 10 anos; já os critérios de inclusão foram artigos publicados em fontes indexadas, ensaios clínicos, revisões e estudos em humanos. Os artigos foram organizados em um quadro sinóptico, contendo: título, autores, ano de publicação, bases de dados, tipo de estudo, local de publicação e nível de evidência.

## **Revisão da Literatura e Resultados**

### **TNF-alfa**

O TNF-alfa, além de fator apoptótico, é um importante mediador inflamatório produzido principalmente por macrófagos, com responsividade em diversos tecidos[5]. É lugar comum na comunidade científica sua relação com doenças inflamatórias, disfunção endotelial, aceleração da aterosclerose e dislipidemia[6]. Neste ensejo, as drogas biológicas anti-TNF-alfa tem se mostrado grandes aliadas no controle da AR. Não obstante, para além do efeito claro anti-inflamatório, efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular de pacientes com AR têm sido relatados nas pesquisas mais recentes sobre o tema[49]. Nosso trabalho também retornou este dado, além de esclarecer, ainda que timidamente, efeitos específicos de cada droga desta classe sobre o risco cardiovascular RCV que mostramos a seguir.

### **Infliximab**

Um anticorpo monoclonal quimérico capaz de se ligar ao TNF-alfa em suas formas solúvel e transmembrana impedindo assim sua ação. Sua qualidade cardioprotetora é principalmente atribuída ao efeito anti-inflamatório que retarda o processo de aterosclerose [7,8,9]. A partir deste ponto outros fatores cardioprotetores são citados nas bases pesquisadas, dentre eles os mais comuns são os efeitos sobre a rigidez arterial revertida ou retardada, efeito avaliado através de medições da velocidade de onda de pulso (VOP) [8,10] e da dilatação mediada por fluxo (DMF) [11]. Outros efeitos secundários mas que podem ter relevância cardioprotetora foram citados como a diminuição de metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9) [12], endotelina-1, IL-6, fragmento amino-terminal de células natriuréticas pró-cerebrais peptídeo NT-proBNP[13] e queda na inibição da fibrinólise[9] além de aumento na proporção de HDL quando associado ao metotrexato[14], aumento no nível sérico de adiponectina[15] e aumento da fração de ejeção ventricular[13]. Em contrapartida alguns efeitos secundários de aumento do RCV também foram citados: pode ser pró aterogênico a longo prazo[7], aumentou o índice de massa gordurosa dos pacientes[15] além de ser prejudicial ao SCV em altas doses[16].

### **Etanercepte**

É um receptor solúvel, uma proteína de fusão composta pelo domínio extracelular do receptor de TNF humano com a região Fc da IgG-1 humana. Sua ação abrange a inibição do TNF-alfa solúvel e ligado a superfícies celulares. O impacto gerado sobre o RCV se mostrou positivo exceto para casos associados à IC onde a droga se mostra nociva ou inócua[5,16] e pós IAM por aumentar agregação plaquetária[17]. Os benefícios no RCV dos pacientes com AR são fundamentados na ação anti-inflamatória[5,18,19,20] que parece gerar efeito de retardo ou mesmo de regressão no processo aterosclerótico[21,22] evidência fiada em medições de VOP[23] e DMF[11,21]. Outros efeitos específicos da droga encontrados na pesquisa que podem ser benéficos foram: melhora do perfil lipídico[7,22] e diminuição da massa do VE[24].

### **Adalimumab**

Anticorpo monoclonal humano de ação sobre os receptores extracelulares de TNF-alfa. Ocupa os receptores antagonizando a ação do TNF-alfa. Assim como as outras drogas anti-TNF-alfa, o Adalimumabe figura nas pesquisas como fator cardioprotetor principalmente pelo seu efeito anti-inflamatório[7] e retardante ou regressor do processo aterosclerótico[22]. Assim como Etanercepte, foi observada melhora do perfil lipídico[25] associada ao seu uso e diminuição de NT-proBNP[26] e especificamente para o Adalimumabe, diminuição de CHEMERIM[27], uma quimiocina envolvida na migração tecidual de macrófagos para o líquido sinovial e para placas de ateroma. Todos esses fatores combinados sugerem fortemente que esta droga diminui o RCV de pacientes com AR.

## **Golimumab**

Um anticorpo monoclonal humano de efeito semelhante ao Infliximabe sobre o TNF-alfa inibindo suas formas solúvel e transmembrana. A pesquisa retornou apenas dois trabalhos, um associando Golimumabe e Metotrexato em terapia conjunta a um efeito antiaterogênico provavelmente cardioprotetor[2] e outro concluindo que esta mesma associação não tem efeitos claros sobre: a variação de espessura da camada íntima carotídea, o enrijecimento arterial e eventos cardiovasculares[28] .

## **Certolizumab Pegol**

É um fragmento de anticorpo monoclonal humano de ação inibitória sobre o TNF-alfa solúvel e associado a membrana. A pesquisa não retornou resultados acerca desta droga, portanto nada podemos inferir sobre seus efeitos no sistema cardiovascular.

## **IL-6**

A IL-6 é um importante mediador imune e inflamatório, produzido principalmente por linfócitos-T em resposta a infecções, traumas tissulares, estimulando a diferenciação final dos linfócitos-B e inflamação nos tecidos responsivos[29]. Na AR também tem papel na patogênese estimulando osteoclaste nas articulações, migração neutrofílica para o tecido sinovial, além de estimular resposta inflamatória endotelial que acelera o processo de aterosclerose[29] aumentando o RCV na AR. Sendo assim, drogas que inibam sua ação se mostram fortes aliadas no controle da AR gerando ainda, segundo sugere nossa pesquisa, efeito cardioprotetor.

## **Tocilizumab**

É um anticorpo monoclonal humanizado que age competindo com a IL-6, seja em sua forma solúvel ou ligado a membrana, pelos seus receptores[29]. Para além de seu papel desempenhado no controle da AR, seus efeitos positivos no sistema cardiovascular (SCV) revelados pelos trabalhos nas bases incluem: queda nas concentrações de NI-proBNP e de Troponina-T de alta sensibilidade[30], melhora da função endotelial[22,31,32] diminuição da espessura da camada média carotídea[22] além do efeito anti-inflamatório, por si, cardioprotetor[1,4,32]. Em contrapartida, há evidências indicando efeito dislipidêmico do tocilizumabe aumentando colesterol total e o LDL[4,25] embora não haja consenso neste ponto pois quando associado a metotrexato, demonstra efeito positivo sobre o perfil lipídico[2].

## **Modulador do CTLA-4**

### **Abatacepte**

O Abatacepte é uma proteína de fusão humana que consiste no domínio extracelular da CTLA-4 humana ligado à porção Fc modificada da imunoglobulina IgG1 humana. Essa droga inibe a ativação da célula T por ligar-se ao CD80 e CD86 de células apresentadoras de antígenos, bloqueando a interação com a molécula de CD28 dos linfócitos T (o receptor da co-estimulação)[33].

Na pesquisa realizada ficou evidenciado que o Abatacepte tem função significativa na diminuição das comorbidades cardiovasculares que a AR pode propiciar. Possui tendência de melhorar o perfil lipídico aumentando HDL melhorando a relação colesterol total/HDL[2]. Além disso, é capaz de melhorar a sensibilidade periférica à insulina em pacientes com AR sem afetar as funções das células beta[34]. E também há evidência de melhora na função endotelial[35].

## **CD20**

O CD20 é uma molécula presente na membrana celular de linfócitos-B e tem participação na resposta imune que estas células podem mediar. Sua relevância na patogênese da AR está ligada ao



fato de os linfócitos-B serem excelentes apresentadores de antígeno e bloquear esta ação pode trazer benefícios no controle da doença. Pensando nisso, o Rituximabe se faz uma escolha que além de ter ação sobre a AR também aparenta servir-nos de atenuante sobre o RCV para estes pacientes.

### **Rituximab**

Um anticorpo monoclonal quimérico que tem como alvo a molécula CD20 da membrana de linfócitos. Ligando-se ao alvo, deflagra processo de apoptose nos linfócitos-B levando ao efeito terapêutico sobre a AR. Acerca dos efeitos sobre o SCV a pesquisa trouxe as seguintes evidências que sugerem efeito protetor cardiovascular: melhora da função endotelial[7,31,36], aumento da fração sérica de HDL-C [2,32,36,37,38], decréscimo na espessura da camada média carotídea[36] diminuição da rigidez arterial inferida por medição de VOP[32], e diminuição global de marcadores inflamatórios PCR, VHS e fatores reumatóides[37]. O aumento do colesterol total associado ao uso da droga[36], aparentemente, não chega a suplantiar os indicativos de benefício cardiovascular conferidos por ela. Entretanto, apesar de haver nos trabalhos muitos indícios positivos sobre o decréscimo do RCV associado ao uso do rituximabe, a pesquisa também retornou controvérsias no que tange aos resultados dos indicadores citados acima, adotados como marcadores de melhora no RCV. Há trabalhos indicando que o rituximabe não interfere no perfil lipídico, rigidez arterial e espessura de camada média carotídea em pacientes não responsivos à droga no tratamento da AR[7,37] e mesmo sobre a segurança da droga que traz síndromes coronarianas agudas como um dos efeitos colaterais [39,40]

### **Conclusão**

A artrite reumatoide é uma das principais doenças reumatológicas e atinge porcentagem significativa da população. Sua fisiopatologia promove constante estado pró-inflamatório o que aumenta consideravelmente o risco do paciente desenvolver doenças cardiovasculares, corroborando a alta incidência de morbimortalidade desses pacientes relacionados a problemas cardiovasculares.

Nosso estudo evidenciou que o tratamento estabelecido mais recentemente, com medicamentos biológicos, revolucionou a progressão da artrite reumatóide e que alguns medicamentos foram capazes de reduzir o risco cardiovascular desses pacientes, melhorando seu perfil lipídico, melhorando a função endotelial com redução da camada média carotídea, reduzindo processo inflamatório e conseqüentemente retardando processos ateroscleróticos.

No entanto, nosso estudo também mostrou que, há controvérsias com relação ao efeito cardioprotetor de algumas drogas e o medicamento Certolizumabe não retornou resultados. Portanto, acreditamos ser necessário mais estudos de longo prazo sobre os efeitos cardiovasculares das novas drogas biológicas, para que possam ser indicadas com mais precisão na prática clínica.

## Referências Bibliográficas:

1. Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A., & Favalli, E. G. (2018). *Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. Drug Design, Development and Therapy, Volume 13*, 57–70.doi:10.2147/dddt.s150580
2. Naerr, G. W., Rein, P., Saely, C. H., & Drexel, H. (2016). *Effects of synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs on lipid and lipoprotein parameters in patients with rheumatoid arthritis. Vascular Pharmacology, 81*, 22–30.doi:10.1016/j.vph.2016.01.006
3. Erhayiem, B., Pavitt, S., Baxter, P., Andrews, J., Greenwood, J. P., Buch, M. H., & Plein, S. (2014). *Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 15(1)*.doi:10.1186/1745-6215-15-436
4. Cañete, J. D., Hernández, M. V., & Sanmartí, R. (2017). *Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy, 17(9)*, 1089–1103.doi:10.1080/14712598.2017.1346078
5. Diamantopoulos, A. P., Larsen, A. I., & Omdal, R. (2013). *Is it safe to use TNF- $\alpha$  blockers for systemic inflammatory disease in patients with heart failure? Importance of dosage and receptor specificity. International Journal of Cardiology, 167(5)*, 1719–1723.doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.112
6. Pollono, E. N., Lopez-Olivo, M. A., Lopez, J. A. M., & Suarez-Almazor, M. E. (2010). *A systematic review of the effect of TNF- $\alpha$  antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology, 29(9)*, 947–955.doi:10.1007/s10067-010-1405-7
7. Szekanecz, Z., Kerekes, G., & Soltész, P. (2009). *Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. Nature Reviews Rheumatology, 5(12)*, 677–684. doi:10.1038/nrrheum.2009.219
8. Tam, L.-S., Shang, Q., Li, E. K., Wang, S., Li, R.-J., Lee, K.-L., ... Yu, C.-M. (2012). *Infliximab is Associated with Improvement in Arterial Stiffness in Patients with Early Rheumatoid Arthritis -- A Randomized Trial. The Journal of Rheumatology, 39(12)*, 2267–2275.doi:10.3899/jrheum.120541

9. Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, Soldi A, Meroni PL, Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Mar-Apr;28(2):254-7. Epub 2010 May 13. PubMed PMID: 20483049.
10. Wong, M., Oakley, S. P., Young, L., Jiang, B. Y., Wierzbicki, A., Panayi, G., ... Kirkham, B. (2008). *Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(8), 1277–1284. doi:10.1136/ard.2007.086157
11. Kotani K, Miyamoto M, Ando H. The Effect of Treatments for Rheumatoid Arthritis on Endothelial Dysfunction Evaluated by Flow-Mediated Vasodilation in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):10-18. Review. PubMed PMID: 27739363.
12. Kotani T, Takeuchi T, Takai S, Yoshida S, Hata K, Nagai K, Wakura D, Isoda K, Makino S, Hanafusa T. Serum levels of matrix metalloproteinase (MMP) 9, a risk factor for acute coronary syndrome, are reduced independently of serum MMP-3 by anti-TNF- $\alpha$  antibody (infliximab) therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Sci*. 2012;120(1):50-3. Epub 2012 Aug 8. PubMed PMID: 22878601.
13. Kotyla, P. J., Owczarek, A., Rakoczy, J., Lewicki, M., Kucharz, E. J., & Emery, P. (2012). *Infliximab Treatment Increases Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Rheumatoid Arthritis: Assessment of Heart Function by Echocardiography, Endothelin 1, Interleukin 6, and NT-pro Brain Natriuretic Peptide*. *The Journal of Rheumatology*, 39(4), 701–706. doi:10.3899/jrheum.110751
14. O'Neill, F., Charakida, M., Topham, E., McLoughlin, E., Patel, N., Sutill, E., ... Deanfield, J. (2016). *Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis*. *Heart*, 103(10), 766–773. doi:10.1136/heartjnl-2015-308953
15. Engvall, I.-L., Tengstrand, B., Brismar, K., & Hafström, I. (2010). *Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months*. *Arthritis Research & Therapy*, 12(5), R197. doi:10.1186/ar3169

16. Javed, Q., & Murtaza, I. (2013). *Therapeutic Potential of Tumour Necrosis Factor-alpha Antagonists in Patients with Chronic Heart Failure. Heart, Lung and Circulation*, 22(5), 323–327.doi:10.1016/j.hlc.2012.12.002
17. Padfield, G. J., Din, J. N., Koushiappi, E., Mills, N. L., Robinson, S. D., Cruden, N. L. M., ... Newby, D. E. (2013). *Cardiovascular effects of tumour necrosis factor  $\alpha$  antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study. Heart*, 99(18), 1330–1335.doi:10.1136/heartjnl-2013-303648
18. Soubrier, M., Mathieu, S., Payet, S., Dubost, J.-J., & Ristori, J.-M. (2010). *Elderly-onset rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine*, 77(4), 290–296.doi:10.1016/j.jbspin.2010.04.004
19. Deodhar, A., Bitman, B., Yang, Y., & Collier, D. H. (2016). *The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology*, 35(12), 3045–3052.doi:10.1007/s10067-016-3422-7
20. Di Minno, M. N. D., Iervolino, S., Zincarelli, C., Lupoli, R., Ambrosino, P., Pizzicato, P., ... Peluso, R. (2015). *Cardiovascular effects of Etanercept in patients with psoriatic arthritis: evidence from the cardiovascular risk in rheumatic diseases database. Expert Opinion on Drug Safety*, 14(12), 1905–1913.doi:10.1517/14740338.2015.1111870
21. Mazzocchi, G., Notarsanto, I., de Pinto, G. D., Pia Dagostino, M., De Cata, A., D'Alessandro, G., ... Vendemiale, G. (2010). *Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. Internal and Emergency Medicine*, 5(6), 495–500. doi:10.1007/s11739-010-0458-6
22. Navarro-Millán, I., & Curtis, J. R. (2013). *Newest clinical trial results with antitumor necrosis factor and nonantitumor necrosis factor biologics for rheumatoid arthritis. Current Opinion in Rheumatology*, 25(3), 384–390.doi:10.1097/bor.0b013e32835fc62e
23. Galarraga, B., Khan, F., Kumar, P., Pullar, T., & Belch, J. J. F. (2009). *Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Rheumatology*, 48(11), 1418–1423.doi:10.1093/rheumatology/kep251

24. Daïen, C. I., Fesler, P., du Cailar, G., Daïen, V., Mura, T., Dupuy, A.-M., ... Morel, J. (2012). *Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(6), 881–887.doi:10.1136/annrheumdis-2012-201489
25. Gabay, C., McInnes, I. B., Kavanaugh, A., Tuckwell, K., Klearman, M., Pulley, J., & Sattar, N. (2015). *Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(10), 1806–1812.doi:10.1136/annrheumdis-2015-207872
26. Peters, M. J. L., Welsh, P., McInnes, I. B., Wolbink, G., Dijkmans, B. A. C., Sattar, N., & Nurmohamed, M. T. (2009). *Tumour necrosis factor blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(7), 1281–1285.doi:10.1136/ard.2009.119412
27. Herenius, M. M. J., Oliveira, A. S. F., Wijbrandts, C. A., Gerlag, D. M., Tak, P. P., & Lebre, M. C. (2013). *Anti-TNF Therapy Reduces Serum Levels of Chemerin in Rheumatoid Arthritis: A New Mechanism by Which Anti-TNF Might Reduce Inflammation. PLoS ONE*, 8(2), e57802.doi:10.1371/journal.pone.0057802
28. Wasko, M. C., Hsia, E. C., Kirkham, B., Touboul, P.-J., Fleischmann, R., Genovese, M. C., ... Rahman, M. U. (2014). *Effect of Golimumab on Carotid Atherosclerotic Disease Measures and Cardiovascular Events in Inflammatory Arthritides. Journal of Clinical Rheumatology*, 20(1), 1–10.doi:10.1097/rhu.0000000000000053
29. Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., & Dasgupta, B. (2017). *Tocilizumab (Actemra). Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(9), 1972–1988.doi:10.1080/21645515.2017.1316909
30. Welsh, P., Tuckwell, K., McInnes, I. B., & Sattar, N. (2016). *Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. Atherosclerosis*, 254, 167–171.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016
31. Ursini F, Ruscitti P, Caio GPI, Manfredini R, Giacomelli R, De Giorgio R. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoidarthritis: A systematic literature

review. *Autoimmun Rev.* 2019 May;18(5):501-509. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.008. Epub 2019 Mar 4. PubMed PMID: 30844558.

32. Provan, S. A., Berg, I. J., Hammer, H. B., Mathiessen, A., Kvien, T. K., & Semb, A. G. (2015). *The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab.* *PLOS ONE*, 10(6), e0130709. doi:10.1371/journal.pone.0130709

33. Mota, L. M. H. da, Cruz, B. A., Brenol, C. V., Pollak, D. F., Pinheiro, G. da R. C., Laurindo, I. M. M., ... Andrade, L. E. C. (2015). *Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites.* *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(3), 281–309. doi:10.1016/j.rbr.2014.06.006

34. Ursini, F., Russo, E., Letizia Hribal, M., Mauro, D., Savarino, F., Bruno, C., ... Grembiale, R. D. (2015). *Abatacept Improves Whole-Body Insulin Sensitivity in Rheumatoid Arthritis.* *Medicine*, 94(21), e888. doi:10.1097/md.0000000000000888

35. Faurschou, M., & Jayne, D. R. W. (2014). *Anti-B Cell Antibody Therapies for Inflammatory Rheumatic Diseases.* *Annual Review of Medicine*, 65(1), 263–278. doi:10.1146/annurev-med-070912-133235

36. Kerekes, G., Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végvári, A., ... Szekanecz, Z. (2009). *Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis.* *Clinical Rheumatology*, 28(6), 705–710. doi:10.1007/s10067-009-1095-1

37. Novikova, D. S., Popkova, T. V., Lukina, G. V., Luchikhina, E. L., Karateev, D. E., Volkov, A. V., ... Nasonov, E. L. (2016). *The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis.* *Journal of Korean Medical Science*, 31(2), 202. doi:10.3346/jkms.2016.31.2.202

38. Raterman, H. G., Levels, H., Voskuyl, A. E., Lems, W. F., Dijkmans, B. A., & Nurmohamed, M. T. (2012). *HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab.* *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(4), 560–565. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201228

39. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Feb;35(2):296-302. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303569. Epub 2014 Oct 30. Review. PubMed PMID: 25359862.
40. Hakala M, Hannonen P, Helve T, Korpela M, Mattila K, Möttönen T, Varis T; Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen Yhdistyksen Asettama Työryhmä. [Rheumatoid arthritis (updated Current Care guideline)]. *Duodecim.* 2009;125(19):2131-2. Finnish. PubMed PMID: 19938416.