

# Fatores de risco para doenças cardiovasculares na artrite reumatoide: tabagismo e aterosclerose\*

*Risk factors for cardiovascular diseases in rheumatic arthritis: tobaccoism and atherosclerosis.*

Mariana Cavazzoni Lima<sup>1</sup>, Paulo Sérgio Massabki<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP.

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi analisar comparativamente os fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide (AR), com ênfase no tabagismo e aterosclerose.

**CONTEÚDO:** Foram pesquisadas desde maio de 2007 artigos científicos, teses, livros, jornais e revistas que datam de 1953 até 2007 relacionados à artrite reumatoide, a aterosclerose e o tabagismo. As fontes de dados foram MedLine, SciElo, LILACS, Bireme e Bibliomed. Vários estudos comprovaram maior associação da AR com morbidade e mortalidade cardiovascular. A aterosclerose é um fator de risco presente em pacientes com AR e que predispõe várias outras doenças cardiovasculares. O tabagismo também é um importante fator de risco, pois além de estar relacionado com a susceptibilidade para AR contribui para que 50% dos pacientes desenvolvam doença coronariana aterosclerótica.

**CONCLUSÃO:** O tabagismo é isoladamente o maior fator de risco modificável para doença arterial coronariana. Os estudos não têm demonstrado que o fumo seja um preditivo independente de mortalidade cardiovascular na AR. Da mesma forma que o fumo, os outros fatores clássicos

de risco para a doença cardiovascular na população normal não justificam a incidência acelerada de aterosclerose nos pacientes com AR.

**Descritores:** Artrite Reumatoide, Aterosclerose, Tabagismo.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Studies comparative analysis upon risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatic arthritis (RA), with emphasis in tobaccoism and atherosclerosis.

**CONTENTS:** Since May 2007 scientific articles, theses, books, journals and magazines have been researched dating from 1953 until 2007 related to rheumatic arthritis, atherosclerosis and tobaccoism. Sources of data were MedLine, SciElo, LILACS, Bireme and Bibliomed. Several studies prove a major association of RA with morbidity and cardiovascular morbidity. Atherosclerosis is a present risk factor in patients with RA and that predisposes several other cardiovascular diseases. Tobaccoism is also an important risk factor, since besides been related to the RA susceptibility contributes for 50% of patients in developing coronary atherosclerotic disease.

**CONCLUSION:** Tobaccoism is, singly considered, the major modifiable risk factor for coronary arterial diseases. Studies have not demonstrated that tobacco is a forecasted independent of cardiovascular mortality in RA. In same way that fumes, the other classic risk factors for cardiovascular in the normal population, do not justify the accelerated incidence of atherosclerosis in RA patients.

**Keywords:** Atherosclerosis, Rheumatoid arthritis, Tobaccoism.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória crônica, com envolvimento predominantemente das articulações sinoviais de forma simétrica, cumulativa e potencialmente destrutiva. Ela constitui um importante custo social e econômico, consequente

1. Graduanda (6º Ano) de Medicina da Universidade Nove de Julho
2. Professor do Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho; Médico e Professor Assistente das Disciplinas de Clínica Médica e Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP- EPM)

Apresentado em 17 de março de 2009  
Aceito para publicação em 13 de agosto de 2009

Endereço para correspondência:  
Mariana Cavazzoni Lima  
Rua Itapicuru, 380/144 – Perdizes  
05006-000 São Paulo, SP.  
Fone: (11) 3862-7644  
E-mail: maricavalima@gmail.com

à frequente incapacidade ocorrida para o trabalho. O prognóstico desses pacientes é determinado por inúmeros fatores. Sabe-se que as manifestações extra-articulares, bem como, o fator reumatoide em títulos altos, erosões nas radiografias, nódulos reumatoides e a presença do epítipo compartilhado dos genes do HLA-DR pioram o prognóstico desses pacientes<sup>1</sup>. Assim como, a presença ou ausência de determinadas doenças; tais como: osteoporose, cardiovasculares, diabetes, pépticas, malignas linfoproliferativas<sup>2,3</sup>. Estudos recentes demonstraram aumento no número de mortalidade na AR decorrente do maior número de infecções nesses pacientes, a maior incidência de insuficiência renal e de problemas gastrintestinais. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram maior associação da AR com a morbidade e a mortalidade cardiovascular<sup>1,4-13</sup> (Tabela 1). Dentre as doenças do sistema cardiovascular a principal determinante pela maior taxa de mortalidade dos pacientes com AR em comparação com a população normal é a aterosclerose<sup>6,8-10,14-16</sup> (Tabela 2). Os múltiplos fatores patogênicos da lesão aterosclerótica são responsáveis pelo aumento da mortalidade<sup>17,18</sup>. Muitos estudos em artrite reumatoide confirmaram frequência aumentada de aterosclerose carotídea, doença cerebrovascular isquêmica e principalmente coronariana por mais de um método diagnóstico, tais como: a cintilografia de perfusão do miocárdio, a angiografia das artérias coronárias e o ultra-som de carótidas<sup>19,20</sup>. Como a importância da doença cardiovascular na AR foi apenas recentemente reconhecida, poucos estudos foram realizados para avaliar a frequência dos seus fatores de risco, sendo os resultados controversos<sup>21</sup>. Com relação ao tabagismo sabe-se que ele tem a propriedade de induzir o fator reumatoide<sup>22</sup>. Outros estudos mostraram que o tabagismo é um fator de risco, dose-dependente para o desenvolvimento da AR e, particularmente, uma doença mais erosiva e com mais nódulos reumatoides<sup>23</sup>.

Tabela 1 – Mortalidade cardiovascular na artrite reumatoide

Autores	N	País	SMR
Prior e col. <sup>6</sup>	448	Reino Unido	3,0
Allebeck <sup>5</sup>	1165	Suécia	2,48
Wolfé e col. <sup>12</sup>	3501	EUA, Canadá	2,26
Monson e Hal <sup>4</sup>	1035	EUA	1,85
Mutru e col. <sup>7</sup>	1000	Finlândia	1,73
Wallberg-Jonsson, Ohman e Dahlqvist <sup>10</sup>	606	Suécia	1,57
Mitchell e col. <sup>11</sup>	805	Canadá	1,51
Myllykangas-Luosujärvi, Aho e Isomäki <sup>9</sup>	1186	Finlândia	1,37
Jacobsson e col. <sup>8</sup>	2979	EUA	1,28
Pincus e col. <sup>1</sup>	75	EUA	1,31

N = número de pacientes; SMR = *standardized mortality ratio*.

Tabela 2 – Mortalidade relacionada à aterosclerose em pacientes com artrite reumatoide

Autores	Número de óbitos	País	SMR
Prior e col. <sup>6</sup>	40	Reino Unido	2,14
Monson e Hal <sup>4</sup>	167	EUA	1,99
Jacobsson e col. <sup>8</sup>	20	EUA	1,77
Wallberg-Jonsson, Ohman e Dahlqvist <sup>10</sup>	77	Suécia	1,54
Myllykangas-Luosujärvi, Aho e Isomäki <sup>9</sup>	319	Finlândia	1,51

SMR = *standardized mortality ratio*

Foram pesquisadas desde maio de 2007 artigos científicos, teses, livros, jornais e revistas que datam de 1953 até 2007 relacionados à artrite reumatoide, a aterosclerose e o tabagismo. As fontes de dados foram MedLine, SciElo, LILACS, Bireme e Bibliomed. Também foram utilizados livros textos de Clínica Médica, de Reumatologia e de Patologia para a descrição do quadro clínico e histopatológico da artrite reumatoide e aterosclerose.

## SUBSTÂNCIAS ATUANTES NO MECANISMO DA ATEROSCLEROSE

As causas da aterosclerose em pacientes com AR podem ser por efeitos aterogênicos de medicações antirreumáticas e efeito da inflamação crônica no endotélio vascular, o que predispõe às outras doenças cardiovasculares. Acredita-se que a inflamação facilita a interação de substâncias como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Sabe-se que o TNF- $\alpha$  é um importante modelo de iniciação e progressão da inflamação, muitos dos seus efeitos são mediados pela indução do estado consistente de estresse oxidativo e outros pelo aumento da bioavaliabilidade do óxido nítrico. Este fato é a manifestação primária da disfunção endotelial considerado um passo precoce para a aterosclerose<sup>24</sup>. Além disso, estas substâncias induzem a síntese hepática da proteína-C reativa. Essa por sua vez aumenta a expressão das moléculas de adesão (ICAM 1, VCAM 1 e E-selectina) nas células endoteliais, sugerindo um papel patogênico direto na aterosclerose<sup>25-27</sup>. Existem algumas outras substâncias atuando de maneira direta ou indireta no mecanismo da aterosclerose. Uma delas é a metaloproteinase ligado ao zinco, denominada PAPP-A, que tem um papel pró-aterogênico, e atualmente sabe-se que ela é ativadora específica do fator de crescimento insulina-*like* I, um mediador da aterosclerose. Esta enzima é produzida pelas células musculares lisas dos vasos e está expressa em maiores quantidades nas células das placas ateroscleróticas, na matriz extracelular das placas instáveis com erosões e nas placas com ruptura, mas não nas placas estáveis<sup>27</sup>. Em pacientes com síndrome coronariana aguda e infarto agudo do miocárdio (IAM),

os padrões de liberação da PAPP-A são variáveis e podem ocorrer aumentos marcantes tardiamente, como 30 horas, após o início da dor torácica<sup>27</sup>. Outra substância envolvida no mecanismo da aterosclerose é a OPG uma citocina antagonista, membro da família dos receptores de TNF, também conhecida como fator inibidor dos osteoclastos. Níveis aumentados de OPG podem estar relacionados à lesão endotelial, hiperplasia íntima, hipertrofia das células musculares lisas ou calcificação de placas avançadas<sup>27</sup>. Os níveis aumentados de OPG estão associados com mortalidade global, mortalidade cardiovascular e diabetes *mellitus* conforme estudo realizado em 490 mulheres idosas<sup>27</sup>. Estudos que esclareçam o papel das enzimas pró-aterogênicas, mieloperoxidases e PAPP-A, assim como estudos que estabeleçam a associação dos níveis de OPG com AR e aterosclerose na maior incidência de doença cardiovascular aterogênica em pacientes com AR, ainda não foram realizados<sup>27</sup>. Os anticorpos antifosfolídeos também foram associados à aterosclerose. Estudos caso-controle têm mostrado a associação de anticorpos anticardiolipina (aCL) com acidente vascular encefálico (AVE) e com o IAM. Pacientes com anticorpos contra fosfolípidios, que apresentavam síndrome antifosfolípidos, a oclusão arterial das carótidas, artérias coronárias e periféricas foram mais associadas com anticardiolipina IgG ou IgM, sugerindo a sua participação no início da progressão da aterosclerose<sup>27</sup>. A beta2-gp1 é uma glicoproteína circulante, considerada o antígeno alvo dos anticorpos antifosfolídeos, da mesma forma que os anticorpos aCL, os anticorpos contra beta2-gp1 estão também implicados no processo imunopatológico da aterosclerose por aumentarem a expressão das moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, e-selectina) pelas células endoteliais e aumentarem a produção de IL-6<sup>27</sup>. Anticorpos contra beta2-gp1 estão associados com doença coronariana, já o seu isotipo IgA com infarto agudo do miocárdio (IAM) e com doença vascular periférica<sup>27</sup>.

## MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA ATEROSCLEROSE

Uma forma de avaliar a progressão da aterosclerose é através de estudos com ultrassom de alta sensibilidade, que avaliam a função endotelial pela medida da vasodilatação mediada por fluxo sanguíneo, pós-oclusão e isquemia. Os resultados demonstraram menor vasodilatação dependente do endotélio, o que indica ser a inflamação crônica da AR o fator responsável pela disfunção endotelial inicial<sup>27,28</sup>. O tabagismo também induz a alteração da função endotelial através de reações anormais entre o vaso e as células sanguíneas<sup>29,30</sup>. A presença de tabagismo, considerando tempo em anos de tabagismo, o número de cigarros/dia e o número de maço/ano podem estar relacionados com aumento das medidas da espessura da camada

íntimo-medial (IMT). Entretanto a associação do tabagismo com o espessamento da IMT da artéria carótida interna era restrita a apenas em pacientes com AR<sup>29</sup>.

Em um estudo caso-controle retrospectivo, compararam-se dados angiográficos de 75 pacientes com doença coronariana e AR e 130 pacientes com doença coronariana sem AR. Os pacientes com AR apresentavam comprometimento de múltiplos vasos com maior frequência que os pacientes do grupo controle ( $p = 0,006$ )<sup>31</sup>. Dos pacientes com AR 85% tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 62% tinham o tabagismo como fator de risco, em comparação com 52% dos controles. Infelizmente, estudos que comparam a IMT em AR com controles têm adotado uma vasta divergência no método e consequentemente reportam conflitos de resultados<sup>32</sup>.

## COMPLICAÇÕES DA ATEROSCLEROSE E TERAPIA ANTIRREUMÁTICA

A aterosclerose levando a ruptura da placa vulnerável e a exposição da superfície trombogênica causa trombose que é o fator crucial na maioria dos eventos agudos como o IAM.

Foram analisadas 114.342 mulheres com AR participantes do *Nurses Health Study*. Deste total, 527 tinham o diagnóstico confirmado de AR. Neste estudo prospectivo, observou-se que, ao comparar às mulheres sem AR, as pacientes com AR apresentaram risco relativo de IAM de 2,07, enquanto o risco relativo de IAM fatal foi de 1,82, indicando maior letalidade decorrente do IAM na AR<sup>25</sup>. Em contrapartida, outro estudo descreveu um declínio progressivo da incidência de IAM em pacientes com AR. Este fato pode estar relacionado com um tratamento mais efetivo da AR hoje, daquele realizado nos últimos 20 anos<sup>28</sup>.

Deste modo, o potencial da terapia antirreumática também influencia a morbidade e mortalidade dos eventos cardiovasculares nos pacientes com AR. Agentes anti-inflamatórios não esteróides devem exacerbar a hipertensão e antagonistas da Cox-2 são associados com aumento do risco de IAM<sup>24</sup>. Segundo os autores existem controvérsias quanto ao uso de corticoides, eles podem aumentar o risco de aterosclerose e alterações cardiovasculares, levando a mortalidade por causarem efeitos nas dosagens lipídicas, no metabolismo de glicose e na pressão arterial<sup>24</sup>. Já os fármacos modificadores das doenças reumáticas (DMARD), particularmente o metotrexato devem proteger do risco cardiovascular, porque, além de diminuir a inflamação das articulações e a redução sistêmica de marcadores inflamatórios eles reduzem a frequência de IAM para quase 70%<sup>6</sup>. Por outro lado, Solomon e col., compararam pacientes com AR recebendo monoterapia por metotrexato com outros recebendo agentes biológicos imunossupressores e

concluiu que não há aumento ou diminuição do risco de eventos cardiovasculares. No entanto, quando comparado o uso de glucocorticoide oral e agentes imunossuppressores citotóxico observou-se um aumento do risco de eventos cardiovasculares<sup>33</sup>.

## TABAGISMO E ARTRITE REUMATOIDE

Nos últimos 20 anos, Vessey e col., propuseram uma associação existente entre tabagismo e a susceptibilidade para AR e inúmeros estudos subsequentes confirmaram o aumento do risco de doenças entre fumantes<sup>34</sup>. O mecanismo pelo qual a exposição ao tabagismo deve induzir a doença é ainda controverso. Quanto maior for exposição ao fumo, maior será a imunoestimulação levando a alguns mecanismos de imunossupressão. Os efeitos do fumo variam de acordo com a exposição se é direta ou indireta, com as concentrações de nicotina e outros componentes do fumo, além do sexo e da etnia. Outra hipótese proposta para o tabagismo relacionado com a AR é através dos efeitos antiestrogênicos e da indução do estresse oxidativo<sup>23</sup>. Em pacientes portadores do epítipo compartilhado HLA DRB1 são aqueles em que o tabagismo parece determinar um risco maior de aparecimento da AR, e neste subgrupo, recentemente tem-se demonstrado a possibilidade de que o tabagismo modifique proteínas humanas, levando-as a citrulinização e formação de neoantígenos, com conseqüente autoimunidade<sup>35</sup>. Já na AR indiferenciada à não interação da exposição ao fumo e epítipos compartilhados, foi demonstrada pela presença de autoanticorpos<sup>36</sup>. Futuramente as evidências mostrariam o papel do tabagismo e demonstrariam o relacionamento dose-dependente entre o tabagismo e os anticorpos anti-peptídeo cítrico citrulinado positivo<sup>23</sup>. Outro estudo demonstrou que o tabagismo causa inibição *in vivo* da substância P, resultando na diminuição da capacidade de fibrinólise aguda proporcionando uma cena ideal para eventos trombo-oclusivos<sup>27</sup>. Neste estudo fica evidenciada a associação entre fatores de risco, tais como aterosclerose e tabagismo na fisiopatogenia do processo inflamatório que ocorre na AR. Além disso, nota-se que a própria doença de base contribui para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

## CONCLUSÃO

O tabagismo e a aterosclerose são fatores de risco que influenciam na fisiopatogenia da AR por modificarem o endotélio vascular. É bem estabelecido que sendo o tabagismo e aterosclerose conhecidos como fatores de risco para doença cardiovascular, observou-se no presente estudo que a associação desses fatores com a AR aumenta a morbimortalidade de tais eventos.

## REFERÊNCIAS

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*, 1984;27:864-872.
2. Mikuls TR. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003;17:729-752.
3. Dechant SA, Matteson EL. Managing comorbidity risks in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2004;16:177-179.
4. Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis*, 1976;29:459-467.
5. Allebeck P. Increased mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 1982;11:81-86.
6. Prior P, Symmons DP, Scott DL, et al. Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1984;23:92-99.
7. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, et al. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J*, 1985;290:1797-1799.
8. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum*, 1993;36:1045-1053.
9. Myllykangas-Luosujärvi RA, Aho K, Isomäki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1995;25:193-202.
10. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*, 1997;24:445-451.
11. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, et al. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1986;29:706-714.
12. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1994;37:481-494.
13. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol*, 1999;26:2529-2533.
14. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*, 2005;52:402-411.
15. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis*, 2004;36:952-955.
16. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003;30:36-40.
17. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003;108:2957-2963.
18. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol*, 2005;17:234-241.
19. Jonsson SW, Backman C, Johnson O, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheu-

- matoid arthritis. *J. Rheumatol*, 2001;28:2597-2602.
20. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum*, 2003;48:1833-1840.
  21. Brenol CV, Monticelo OA, Xavier RM, et al. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rev Assoc Med Bras*, 2007;53:465-470.
  22. Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, et al. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*, 1990;49:753-756.
  23. Gorman JD. Smoking and rheumatoid arthritis: another reason to just say no. *Arthritis Rheum*. 2006;54:10-13.
  24. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother*, 2006;60:673-677.
  25. Quyyumi AA. Inflamed joints and stiff arteries: is rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? *Circulation*, 2006;114:1137-1139.
  26. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 2001;44:2737-2745.
  27. Pereira IA. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and its relationship with humoral autoimmunity. [monografia em cd-room] São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006. 30.
  28. Torigoe DY, Laurindo IMM. Rheumatic arthritis and cardiovascular disease. *Rev Bras Rheumatol*, 2006;46:(Suppl1):60-66.
  29. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis. effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci*, 2005;1051:281-290.
  30. Albano SA, Santana-Sahagun E, Weisman MH. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2001;31:146-159.
  31. Warrington KJ, Kent PD, Nakajima T, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for accelerated coronary artery disease. *Arthritis Rheum*, 2002;44:S58.
  32. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007;34:937-942.
  33. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006;54:3790-3798.
  34. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*, 1987;35:457-464.
  35. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modifies by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006;54:38-46.
  36. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*, 2006;65:366-371.