



ARTIGO DE REVISÃO

Artrite reumatoide e doença cardiovascular: o que sabemos e o que podemos fazer pelo paciente na atualidade?

Alexandre de Matos Soeiro*, Michel Haddad, Maria Carolina Feres de Almeida, Aline D. Ruppert, Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Recebido a 24 de janeiro de 2011; aceite a 22 de setembro de 2011
Disponível na Internet a 28 de janeiro de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Artrite reumatoide;
Doença
cardiovascular;
Inflamação

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis;
Cardiovascular
disease;
Inflammation

Resumo O interesse em doenças auto-imunes vem crescendo a cada ano, principalmente a inter-relação com as doenças cardiovasculares. Especificamente, a artrite reumatoide vem sendo considerada um fator de risco independente para doença arterial coronária nos últimos anos. Diversos estudos foram realizados recentemente com o objetivo de esclarecer pontos cruciais na estratificação de risco desses pacientes e no seu respetivo tratamento medicamentoso adequado. Novas terapias específicas da doença reumatoide ainda estão em estudo, e prometem reduzir o risco cardiovascular a longo prazo. Desse modo, realizamos uma revisão bibliográfica ampla, utilizando as principais bases de dados nacionais e internacionais, com o objetivo de salientar a importância de mecanismos ateroscleróticos e inflamatórios sobre a doença arterial coronária. Além disso, frente às atuais evidências, sugerimos estratégias de estratificação de risco e tratamento da doença arterial coronária em pacientes com artrite reumatoide.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: What is known about this relationship and what can currently be done for affected patients?

Abstract There is increasing interest in autoimmune diseases, especially their relationship with cardiovascular disease. Rheumatoid arthritis in particular has been considered an independent risk factor for coronary artery disease in recent years. Various studies have aimed to clarify important aspects of risk stratification and treatment options in patients with rheumatoid arthritis, and specific therapies are being studied that promise to reduce their long-term cardiovascular risk. We performed a wide-ranging review of the literature to highlight the importance of atherosclerotic and inflammatory mechanisms in coronary artery disease.

* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: alexandre.soeiro@bol.com.br (A. de Matos Soeiro).

We also suggest strategies for risk stratification and treatment of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica que acomete 0,2% a 2,0% da população brasileira¹⁻³, preferencialmente mulheres, com pico de incidência entre os 30 e 50 anos⁴. Nos últimos anos, diferentes estudos têm demonstrado que pacientes com AR apresentam de 5 a 10 anos a menos de expectativa de vida em relação à população em geral. Essa diminuição está relacionada ao maior risco de doenças cardiovasculares, que é 2 a 5 vezes maior que na população em geral^{2,3,5,6}. Dessa forma, o risco cardiovascular absoluto em portadores de AR é equivalente ao dos indivíduos sem AR que são 5 a 10 anos mais velhos⁶⁻⁸. Embora o aumento do risco relativo (RR) de eventos cardiovasculares seja mais pronunciado em pacientes mais jovens, são os pacientes mais velhos portadores de AR que sofrem, em termos absolutos, um número maior de eventos, principalmente devido ao desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC) precoce². Coorte prospectiva realizada no EUA em 609 pacientes com AR durante um seguimento médio de 14 anos demonstrou um risco maior de morte em indivíduos com AR em comparação com pacientes sem AR da mesma idade e do mesmo sexo (Figura 1), com maior propensão à ocorrência de eventos cardiovasculares (RR = 1,6; $p < 0,001$)⁸.

Desse modo, nessa revisão faremos um resumo das últimas publicações científicas a respeito da fisiopatologia da aterosclerose em pacientes com AR, incluindo considerações sobre a contribuição dos fatores de risco clássicos e elucidações sobre mecanismos inflamatórios, específicos da AR. Além disso, serão analisados os últimos estudos clínicos acerca da ocorrência de eventos cardiovasculares em

AR, discutindo estratégias de estratificação de risco e tratamento adequado da DAC na AR.

Fisiopatologia e aterosclerose na AR

Há crescente evidência, por estudos clínicos controlados, de que pacientes com AR apresentam aterosclerose e calcificação coronária mais extensa em relação a indivíduos controles sem AR, sugerindo que este aumento de eventos cardiovasculares seria reflexo de maior e mais precoce atividade aterosclerótica⁹. Foi demonstrado, pela avaliação do escore de cálcio, que estes pacientes apresentam precocemente maior calcificação em artéria aorta, artérias carótidas e artérias coronárias quando comparados com o grupo controle⁶. Além disso, foi também observado que a maior calcificação arterial nesses pacientes é mais pronunciada em indivíduos do sexo masculino e em faixas etárias inferiores, e que a maior extensão de calcificação coronária está associada a casos mais severos de artrite reumatoide¹⁰.

A AR é considerada fator de risco independente para aumento da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas comuns e femorais, facto que se correlacionou com gravidade e cronicidade da doença reumatológica^{3,11}. O motivo pelo qual ocorre aterosclerose precoce e mais intensa em pacientes com AR tem sido alvo de intensas pesquisas. Recentemente vem sendo aceite que a inflamação crónica, presente na AR, representa um papel importante na gênese e no desenvolvimento das placas ateroscleróticas¹⁰. O estado de inflamação vascular crónica, com o aumento de citocinas circulantes e a presença de auto-anticorpos, pode promover instabilidade da placa aterosclerótica aumentando seu risco de rutura. O mesmo substrato de linfócitos T CD4 e CD8 encontrados em placas instáveis também é observado em lesões ósseas erosivas de AR e em pacientes com vasculites. Além disso, a granzima B, um produto de macrófagos envolvido no remodelamento da matriz extracelular, é observada em grande quantidade tanto na sinóvia de pacientes com AR quanto em áreas de rutura de placas ateroscleróticas, reforçando a ideia de inflamação sistémica como causa de maior risco de eventos cardiovasculares².

Outras moléculas sabidamente presentes na fisiopatologia da AR também estão sendo relacionadas à doença aterosclerótica. É o caso das metaloproteinases da matriz, enzimas proteolíticas que não só participam da destruição articular como também atuam na desestabilização e rutura de placas ateroscleróticas vulneráveis. De forma similar, níveis aumentados de fatores de coagulação e citocinas inflamatórias como fibrinogénio, fator tecidual, fator de von Willebrand, inibidor de ativação do plasminogénio, proteína-C reativa (PCR), interferon-gama, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1

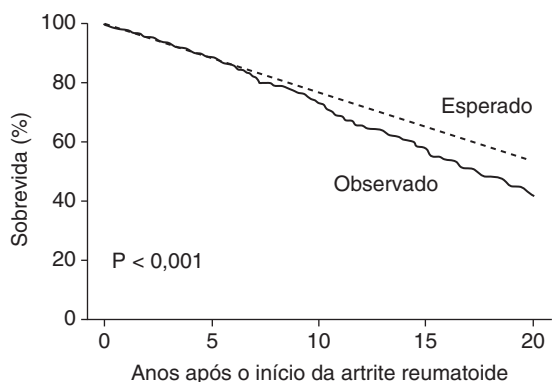


Figura 1 Sobrevivência de indivíduos com artrite reumatoide em comparação com a sobrevivência esperada da população em geral (Adaptado de Gabriel et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54-8)⁸.

beta são encontrados tanto na AR quanto na doença coronariana^{5,11-13}. Além disso, outra molécula que se encontra em níveis elevados em pacientes com AR é o óxido nítrico, produzido por células endoteliais e responsável, em parte, por mecanismos de apoptose e regulação de linfócitos T em placas ateroscleróticas¹².

O ponto crucial para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas refere-se à função endotelial¹². O endotélio tem um importante papel na regulação do tônus vascular, atividade plaquetária e trombogênese. A disfunção endotelial é um dos primeiros passos para o surgimento de placas ateroscleróticas. Estados inflamatórios sistêmicos como AR podem levar à disfunção endotelial, principalmente devido ao aumento de citocinas circulantes. Alguns estudos mostraram a presença indireta de disfunção endotelial, uma vez que pacientes com AR apresentam menor vasodilatação dependente de endotélio em relação a indivíduos sem AR¹².

Importância dos fatores de risco clássicos em pacientes com AR

Além dos discutidos efeitos aterogênicos da inflamação sistêmica crônica, os fatores de risco clássicos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) e dislipidemia também atuam na gênese da doença aterosclerótica em pacientes portadores de AR¹⁴. Diversos estudos examinaram a prevalência dos fatores de risco clássicos em pacientes portadores de AR, e sua participação na gênese de doenças cardiovasculares. Em comparação aos grupos controle, foi evidenciado que nestes pacientes não há diferenças significativas na prevalência de HAS, DM, dislipidemia e obesidade, no período de início da artrite reumatoide. Dos fatores de risco clássicos, apenas o tabagismo se mostrou mais prevalente entre indivíduos portadores de AR, estando relacionado a maior risco de doença cardiovascular antes mesmo do surgimento da doença inflamatória^{6,11,12,15}.

Ao longo do curso da doença, a prevalência de alguns fatores de risco modifica-se. Esses indivíduos passam a apresentar, significativamente, menor risco de desenvolver hiperlipidemia, e menores índices de massa corpórea (IMC) menores do que a população em geral^{6,7}. A prevalência e a caracterização da dislipidemia nesses pacientes permanecem pouco conhecidas, com diversos estudos mostrando resultados controversos. Alguns autores encontraram níveis séricos diminuídos de HDL-colesterol e aumentados de LDL-colesterol nesses pacientes^{11,16}, em comparação a indivíduos sem coronariopatias e sem AR. Paradoxalmente, outros autores caracterizaram um perfil lipídico com colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol diminuídos e aumento de triglicérides, correlacionados diretamente com a atividade inflamatória sistêmica^{2,11}. Reforçando essa última corrente, há evidência de que o perfil lipídico tenha um efeito paradoxal no risco cardiovascular em pacientes com AR, já que se mostrou que os níveis de colesterol total e LDL-colesterol diminuem bruscamente no período de 3 a 5 anos que precede a incidência da AR^{6,17}. Portanto, valores menores de colesterol total e LDL-colesterol corresponderiam a um maior risco cardiovascular nesses pacientes devido à suposta maior atividade inflamatória

associada. Além disso, alguns estudos observaram maiores níveis de lipoproteína (a) sérica, que em parte poderia também estar associada a um maior risco, porém ainda sem comprovação^{11,12}.

Diferentemente da população em geral, um baixo IMC (< 20 kg/m²) em indivíduos com AR está associado a um risco importante de morte cardiovascular. Como o baixo IMC nestes indivíduos pode indicar maior atividade inflamatória sistêmica, este achado corrobora a hipótese da importância da inflamação no risco cardiovascular nestes pacientes^{6,7}. Além disso, limitações funcionais devido a deformidades ósseas próprias da doença fazem com que haja uma maior tendência para o sedentarismo em pessoas com AR, o que também contribuiria para aumento do risco cardiovascular nesses pacientes¹².

Um importante fator de risco adicional encontrado em pacientes com AR é o aumento da resistência à insulina e síndrome metabólica, algo diretamente relacionado com o aumento da espessura da camada íntima-média da carótida e níveis elevados de escore de cálcio coronariano nesses pacientes². O aumento da resistência à insulina seria devido ao estado inflamatório crônico, que prejudicaria a função das células beta pancreáticas¹¹. O TNF- α também seria um importante mediador nesse processo, por inibir a captação de glicose no músculo esquelético¹¹.

Curiosamente, apesar de apresentarem prevalência semelhante à da população em geral, o impacto relativo desses fatores de risco clássicos mostrou ser pronunciadamente menor em pacientes com AR, ou seja, o risco da ocorrência de eventos cardiovasculares relacionada com esses fatores é muito menos relevante nestes pacientes. Provavelmente, esse facto deve-se à presença de uma forte componente de inflamação sistêmica como fator de risco para doenças cardiovasculares nos pacientes com AR, o que diluiria o efeito dos outros fatores de risco^{2,6,7}. O escore de risco de Framingham amplamente utilizado na prática clínica foi validado em pacientes com AR e pode ser utilizado nesses pacientes, de preferência sendo complementado com algum método auxiliar de imagem não invasivo para estratificação de risco, uma vez que um escore de risco de Framingham elevado mostrou ser um forte preditor de calcificação coronária em pacientes com AR^{9,16}.

Marcadores inflamatórios associados a risco cardiovascular

Como já comentado anteriormente, é fato a existência de fatores inflamatórios crônicos que contribuam para o desenvolvimento da placa aterosclerótica em pacientes com AR (Tabela 1). Dentre estes, nos últimos anos têm sido feitas tentativas de isolar marcadores inflamatórios mensuráveis, capazes de predizer risco cardiovascular nessa população⁶. Dessa forma, altos níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS) (> 40 mm/h), acometimento de pequenas e médias articulações, erosões ósseas, nódulos reumatoides, vasculites e doença reumatoide pulmonar já foram associados a um maior risco de morte^{2,6-8,18,19}.

Um marcador extensamente pesquisado é a presença de um fator reumatoide (FR). Em diferentes estudos, níveis elevados de FR estiveram diretamente relacionados com um

Tabela 1 Mediadores inflamatórios associados à aterosclerose na artrite reumatoide.

Mediador inflamatório	Contribuição na gênese da doença aterosclerótica em pacientes com artrite reumatoide
IL-1, TNF- α	Iniciam o processo de lesão das células endoteliais, induzindo a expressão de moléculas de adesão nestas células ⁵
PCR	Tem o mesmo efeito de IL-1 e TNF- α , e valores maiores desta molécula estão associados a uma maior calcificação coronariana em mulheres com artrite reumatoide ⁵
IL-6	Maiores valores dessa molécula também estão associados a uma maior calcificação coronariana em pacientes com artrite reumatoide, porém a associação é parcial, não sendo tão forte quanto a da PCR ²¹
ADMA	Inibe a NO sintase, reduzindo a concentração de óxido nítrico e contribuindo para a lesão endotelial ¹⁰
MMP's	Desestabilizam e rompem placas ateroscleróticas vulneráveis ⁵

ADMA: dimetil-arginina; IL-1:interleucina-1; IL-6: interleucina-6; PCR: proteína-C reativa; MMP's: metaloproteinases; TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

maior risco de morte e de eventos combinados, como infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca e doença vascular periférica^{6,20}. Estudo realizado por Gabriel et al.⁷ mostrou RR de morte cardiovascular em mulheres com AR e FR negativo de 1,59 (IC 95%, 1,14-2,15) comparado ao risco em mulheres com FR positivo de 2,10 (IC 95%, 1,73-2,51). Em homens, obteve resultado semelhante com RR de 1,59 (IC 95%, 1,19-2,09) quando FR positivo e 0,81 (IC 95%, 0,41-1,46) quando negativo⁷. Alguns autores sugerem ainda que, mesmo na ausência de AR, pessoas com FR positivo possuem maior risco de eventos cardiovasculares²⁰.

Considerações semelhantes foram encontradas em pacientes com AR e fator anti-núcleo (FAN) positivo, estando também relacionado com um maior risco de eventos cardiovasculares^{7,20}.

Em relação à PCR, também se demonstrou que níveis elevados aumentam o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com AR, sendo a sua contribuição essencial na fisiopatologia da aterosclerose. Em mulheres, demonstrou-se através de análise multivariada que o ajuste por níveis séricos dessa molécula anula a relação entre calcificação coronariana e AR, mais uma vez relatando o valor da atividade inflamatória como importante preditora de risco nesta doença^{2,5,6,11}.

Além do VHS, FR, FAN e PCR, outros marcadores que se relacionam com evento cardiovascular incluem IL-6, moléculas intercelulares de adesão do tipo I solúveis, amiloide A e fibrinogênio^{11,12}. A IL-6 também atua como importante mediador, uma vez que o ajuste por níveis séricos dessa interleucina atenua a relação entre calcificação coronariana e AR, indicando uma participação parcial dessa molécula²¹.

Características da doença arterial coronária em pacientes com AR

Os pacientes com AR têm risco elevado de síndromes coronarianas agudas. Segundo observação do estudo *Rochester*¹⁵ que acompanhou 603 pacientes com AR, especificamente, no período de 2 anos que precedem o aparecimento da AR, esses pacientes estão mais propensos à ocorrência de IAM (*Odds Ratio* [OR] = 3,17, IC 95%, 1,16-8,68) e isquemia «silenciosa» (OR = 5,86, IC 95%, 1,29-26,64) em comparação com indivíduos da população em geral do mesmo sexo e idade sem AR^{2,3,7,15,16,22}. Após o diagnóstico, o risco elevado de isquemia «silenciosa» persiste (OR = 2,13, IC 95%, 1,13-4,03), assim como a maior ocorrência de morte súbita (OR = 1,94, IC 95%, 1,05-3,55), como observado na *Figura 2*^{3,7,15,22}. Quanto maior o tempo de duração da doença, maior o risco de ocorrência de eventos coronarianos, principalmente após 10 anos do diagnóstico¹⁶.

Esta particularidade pode estar associada à maior produção de citocinas pró e anti-inflamatórias por indivíduos

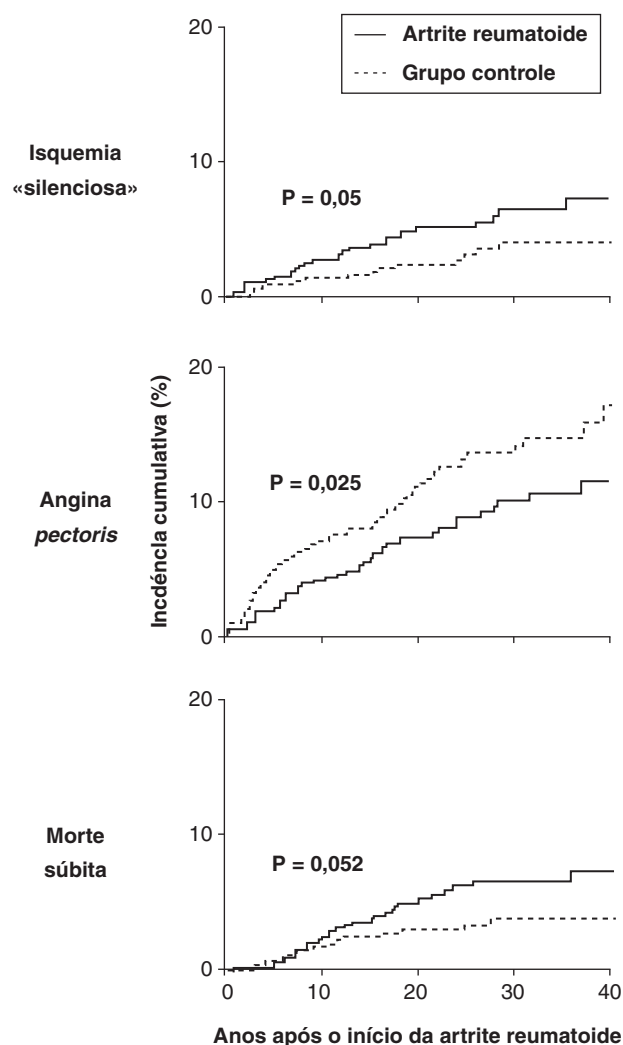


Figura 2 Incidência cumulativa de isquemia «silenciosa», angina e morte súbita em pacientes com artrite reumatoide, comparados com indivíduos controles (Adaptado de Maradit-Kremers et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-11)¹⁵.

com AR, o que alteraria a percepção da dor^{7,15}. Pode, também, ter relação com uma menor mobilidade destes pacientes, devido à doença articular, o que os impediria de realizar esforço que desencadeasse angina, ou à menor valorização da dor por parte tanto do médico quanto do próprio paciente, que atribuem sua origem como osteomuscular relacionada à AR^{7,11}.

Diferente de todos os outros estudos realizados *in vivo*, do ponto de vista anatômico, um estudo realizado em autópsias de pacientes com AR não encontrou diferenças quanto à extensão e ao grau de estenose da lesão coronariana quando comparada com indivíduos sem AR. Ao contrário do esperado, poucos pacientes com AR apresentavam doença triarterial em comparação com indivíduos sem AR (32 x 61%; $p < 0,018$) e a doença aterosclerótica tendia a ser até mesmo menor²³. No entanto, observou maior atividade inflamatória em placas ateroscleróticas presentes nas artérias circunflexa e descendente anterior, sendo 48% das placas em descendente anterior classificadas como vulneráveis, em comparação com apenas 22% em pacientes sem AR ($p = 0,018$)^{7,23}. Novamente, esse estudo sugere, mais uma vez, que a etiologia da DAC em pacientes com AR esteja mais relacionada com a inflamação^{7,23}. Cabe ressaltar que este foi o único estudo realizado em autópsias com o objetivo claro de analisar aterosclerose em AR, e que incluiu uma amostra limitada de pacientes, sendo difícil maiores definições sobre o assunto.

Doença extra-coronariana em pacientes com AR

Diferentes estudos têm demonstrado que os pacientes com AR possuem maior espessamento da camada íntima-média carotídea. Além disso, a progressão da placa aterosclerótica tende a ser maior em pacientes com AR e diretamente relacionada aos níveis plasmáticos de PCR e VHS. O risco de ocorrência de placas ateroscleróticas em carótidas de pacientes com AR chega a ser até 3 vezes maior do que em indivíduos sem AR, mesmo quando ajustado à idade, ao sexo e a demais fatores de risco cardiovasculares^{16,24}.

De maneira distinta do observado em relação à DAC, em nenhum dos grandes estudos de coorte realizados em pacientes com AR foi observada maior incidência de acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica^{7,16}.

AR e a sua relação com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca

Assim como na DAC, os pacientes com AR possuem risco elevado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em comparação com a população em geral^{7,19,25}. A incidência cumulativa de insuficiência cardíaca em 30 anos de seguimento chega a 34% em pacientes com AR em comparação com 25% no restante da população ($p < 0,001$), mesmo após ajuste para diferentes fatores de risco cardiovasculares^{7,13,15,19,25}. No entanto, o risco de insuficiência cardíaca parece estar diretamente relacionado com a presença de fator reumatoide positivo (OR = 2,59, IC 95%,

1,95-h3,43) quando comparado com pacientes com fator reumatoide negativo (OR = 1,28, IC 95%, 0,93-1,78)^{7,15,19}.

Um estudo de coorte prospectivo com seguimento médio de 15 anos realizado por Maradit-Kremers et al.¹⁸ em 575 pacientes com AR mostrou que, nos 6 meses que precedem o aparecimento da insuficiência cardíaca, cerca de 23% dos pacientes apresentava VHS > 40 mm/h, número esse elevado quando comparado à média de apenas 10% encontrada durante todo o seguimento do restante dos pacientes. Segundo os autores, isso sugere que, da mesma forma que na doença coronariana, um estímulo inflamatório possa estar envolvido no início da insuficiência cardíaca em pacientes com AR¹⁸.

Além disso, observou-se que o prognóstico da insuficiência cardíaca em pacientes com AR é pior do que em indivíduos sem a doença. No período de 30 dias após o diagnóstico de insuficiência cardíaca, a mortalidade nos pacientes com AR chega a 16%, comparado com 7% nos indivíduos sem AR ($p < 0,001$). A mesma tendência de mortalidade também se observa após 6 meses de seguimento no grupo AR (OR = 1,94, IC 95%, 1,17-3,23)⁷.

Por último, pacientes com AR apresentam maior chance de desenvolverem insuficiência cardíaca com fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada comparado com indivíduos sem AR (OR = 2,57, IC 95%, 1,20-5,49)^{7,26}. Um estudo recente com seguimento médio de 25 anos mostrou que, após esse período, cerca de 31% dos pacientes com AR apresentavam diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (> 50%) em comparação com 26% dos indivíduos sem AR da mesma idade e do mesmo sexo (OR = 1,6, IC 95%, 1,2-2,4). Além disso, indivíduos com AR possuíam de maneira significativa menor índice de massa de ventrículo esquerdo, maior valor de pressão arterial pulmonar e maior volume de átrio esquerdo. O tempo de duração da AR e os níveis plasmáticos de IL-6 foram fatores independentes diretamente relacionados com uma maior ocorrência de insuficiência cardíaca diastólica em pacientes com AR²⁶. Cabe ressaltar que, nesses casos, o diagnóstico de hipertensão pulmonar secundária à própria AR é de difícil caracterização. Porém, sua incidência é extremamente rara²⁶.

Utilização de métodos diagnósticos para estratificação de risco em AR

A utilização de métodos diagnósticos de imagem auxiliares na estratificação de risco coronariano em pacientes com AR vem sendo amplamente estudada^{9,14,21,24,27}. Especificamente, a angiotomografia computadorizada de artérias coronárias mostrou ser útil para estratificação de risco em diferentes estudos. De maneira geral, os pacientes com AR apresentam maior calcificação de artérias coronárias e, consequentemente, maior escore de cálcio, principalmente dependendo diretamente do tempo de duração da doença e dos níveis plasmáticos de VHS^{14,16}. Um estudo realizado por Wang et al.²⁴ em 85 pacientes com AR submetidos à angiotomografia coronariana mostrou que esse grupo de pacientes apresenta alto RR de calcificação da aorta (OR = 19,5, IC 95%, 8,0-47,6), carótidas (OR = 5,7, IC 95%, 1,7-18,7) e artérias coronárias (OR = 5,0, IC 95%, 2,2-11,1), em comparação com indivíduos sem AR de mesma idade e do

mesmo sexo. Entre os pacientes com AR maiores de 60 anos, 90% possuíam calcificação arterial difusa principalmente em aorta torácica²⁴.

Outros estudos mostraram que a prevalência de calcificação coronária observada através da angiotomografia coronária em AR é maior em homens do que em mulheres ($p=0,012$). Além disso, a média do escore de cálcio em pacientes com AR tende a ser 53 unidades maior do que em indivíduos sem AR que também possuem escore aumentado ($p=0,017$)²¹.

A ultrassonografia de carótidas com medida da camada íntima-média também se tem mostrado um marcador precoce de aterosclerose com alta correlação com presença de DAC em pacientes com AR^{10,16}. De maneira semelhante à angiotomografia, a ultrassonografia tem mostrado maior espessamento da camada íntima-média em pacientes com AR, e esse índice tende a ser tanto maior quanto maior a duração da doença¹⁰.

Qual o efeito dos medicamentos específicos para AR sobre o risco cardiovascular?

Existe uma dificuldade muito grande em analisar o efeito de diferentes classes de medicamentos utilizados para o tratamento da AR sobre o risco cardiovascular, principalmente devido a fatores de confusão, como indicações e contra-indicações dos respectivos tratamentos. Portanto, a contribuição da maioria das medicações ainda é controversa⁷.

O uso prolongado de corticoides é implicado como sendo um potencial causador de aterosclerose precoce, resistência à insulina, HAS, aumento de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, com consequente elevação do risco de doença cardiovascular em pacientes com AR^{2,7,11}. No entanto, alguns estudos mostraram que, em pacientes que utilizaram doses cumulativas elevadas de corticoides (> 7.000 mg), o que realmente esteve associado a maior risco de eventos foi a presença de FR positivo, sendo que o uso de corticoide em si não mostrou ser fator de risco independente^{7,28}. Além disso, em pacientes com antecedente de DAC e AR, o tratamento com corticoide parece até mesmo atenuar o risco cardiovascular, mostrando que talvez o mais importante seja o completo controle do fator inflamatório^{2,7,11}. Parece que o uso de corticoide é capaz de reduzir os níveis de homocisteína, podendo ser outro mecanismo responsável por redução de risco cardiovascular¹¹. Porém, outro estudo mostrou aumento do risco de formação de placa aterosclerótica em carótidas e doença arterial periférica em pacientes com AR que utilizaram mais de 16.000 mg de corticoide, atentando cuidados com a dose da medicação em excesso¹⁶.

O metotrexate é outra medicação que parece alterar o risco cardiovascular em pacientes com AR, embora a natureza desse efeito ainda seja incerta^{7,29-31}. No estudo mais citado na literatura, o uso de metotrexate parece estar associado à redução de risco, principalmente devido à grande diminuição dos casos de IAM nos pacientes que utilizaram a medicação ($OR=0,3$, IC 95%, $0,2-0,7$)^{7,31-33}. De maneira semelhante, outros estudos têm mostrado redução de doença vascular periférica em pacientes com AR que utilizaram metotrexat^{7,11,16}. Os níveis de HDL-colesterol

e apolipoproteína A parecem alterar-se favoravelmente após 12 meses de uso da medicação²⁹. No entanto, em outro estudo em pacientes com AR e DAC estabelecida, o uso de metotrexate esteve associado a maior mortalidade ($OR=3,4$, $p=0,0054$), mostrando que ainda é necessário maior número de pesquisas nesse campo⁷. De maneira ainda incerta, sabe-se que o uso de metotrexate pode levar à hiperhomocisteinemia, o que supostamente aumentaria o risco cardiovascular. Além disso, o metotrexate apresenta toxicidade direta sobre as células endoteliais podendo levar à oxidação do LDL-colesterol e tendo efeitos trombóticos¹¹.

Novas evidências têm surgido a respeito do uso de agentes anti-TNF- α , incluindo um melhor controle da inflamação sistêmica e efeitos endoteliais diretos^{2,10,12,13,34}. Apesar disso, uma parte dos dados ainda são conflitantes. Alguns estudos têm sugerido melhoria da função endotelial com a melhoria da inflamação sistêmica^{2,10,34}. Outros referem um aumento da reserva de fluxo coronário ao final de 24 meses de tratamento¹⁰. Apesar de um estudo ter mostrado haver piora do perfil lipídico a longo prazo, com redução do HDL-colesterol e aumento do colesterol total, outro estudo com seguimento de 80 pacientes em uso da medicação por 48 meses não mostrou nenhuma alteração significativa nos níveis lipídicos ao final do período^{2,35}.

O uso de estatinas devido seu efeito pleiotrópico como potencial «protetor» do endotélio ainda é incerto. É amplamente aceite que pacientes com AR e LDL-colesterol elevado têm indicação de uso de estatinas. No entanto, em pacientes em estado inflamatório crônico não se sabe se os mesmos benefícios encontrados na população em geral devido à redução do LDL-colesterol podem ser esperados para esses pacientes². A ezetimiba e sinvastatina foram testadas em pacientes com AR, nos quais se observou uma redução na inflamação sistêmica, com concomitante melhora da função endotelial^{10,36}.

A hidroxicloroquina parece reduzir o risco de desenvolvimento de DM a longo prazo em pacientes com AR². A sulfassalazina, a leflunomida e a cloroquina foram testadas num grande estudo com pacientes com AR e também mostraram redução significativa nos casos de IAM nos pacientes que receberam a medicação^{16,33}.

O que o médico cardiologista deve saber frente a um paciente com AR?

Conforme comentado anteriormente, alguns aspectos presentes em pacientes com AR são diferentes do que seria esperado em indivíduos na população em geral. Portanto, é comum que durante a avaliação cardiológica de um paciente com AR, o médico cardiologista apresente dúvidas frequentes. Não existem regras bem estabelecidas do que deve ser realizado nesses pacientes. De maneira simplificada, frente às atuais evidências, algumas sugestões podem ser adotadas:

- 1) A AR deve ser encarada como um fator de risco cardiovascular independente. É prudente que o médico se lembre que cada paciente avaliado deve ser considerado como se tivesse 5 a 10 anos além de sua verdadeira idade⁷.

- 2) Uma vez presentes, fatores de risco clássicos para aterosclerose como tabagismo, dislipidemia, HAS, DM e obesidade devem ser controlados e tratados da mesma maneira que em qualquer outro paciente sem AR. A importância relativa desses fatores de risco em pacientes com AR é menor do que no restante da população, provavelmente devido a outros modificadores de risco presentes neste pacientes¹¹;
- 3) Na estratificação de risco cardiovascular o escore de Framingham foi devidamente validado em pacientes com AR, e pode ser utilizado. Nesses pacientes, mostrou ter alto valor preditivo positivo para calcificação coronariana, quando o paciente foi classificado como sendo de alto risco⁹;
- 4) Complementando a estratificação de risco, métodos não invasivos como angiotomografia computadorizada de coronárias e ultrassonografia de carótidas foram validados nessa população e podem ser utilizados. A princípio, a recomendação é a mesma da população em geral³⁷. No entanto, conforme descrito, a prevalência de doença aterosclerótica subclínica em pacientes com AR é maior e, portanto, sugere-se que tais métodos sejam realizados de maneira mais precoce;
- 5) Não existe nenhuma recomendação específica quanto ao uso de estatinas e/ou AAS em prevenção primária para pacientes com AR, devendo ser adotada a mesma recomendação aplicada no restante dos pacientes³⁷;
- 6) O médico cardiologista deve solicitar rotineiramente e estar atento a sintomas e/ou exames que mostram a presença de atividade inflamatória sistêmica, tais como artrite, PCR e VHS. Para todos os pacientes, o acompanhamento conjunto com o médico reumatologista é essencial, devendo-se rapidamente encaminhar o paciente com sinais de atividade inflamatória presentes^{6,7,20};
- 7) Fatores reconhecidos como preditores de alto risco de eventos coronarianos como FR e FAN devem ser solicitados, sendo dada atenção especial aos pacientes com esses marcadores presentes, inclusive com solicitação de métodos complementares não invasivos na estratificação de risco^{6,7,20};
- 8) Os corticoides devem ser utilizados, desde que haja real indicação de uso devido a presença de atividade inflamatória sistêmica. No entanto, a dose usada deve ser a menor possível, principalmente a longo prazo^{7,28};
- 9) Medicamentos específicos como cloroquina, leflunomida, metotrexate e anti-TNF podem ser utilizados sem restrições. As atuais evidências mostram que, em relação a desfechos clínicos, o completo controle da atividade inflamatória parece ser mais importante do que quaisquer efeitos colaterais das medicações⁷;
- 10) Pacientes com AR devem ser constantemente reavaliados quanto a sintomas de insuficiência cardíaca, e tratados adequadamente quando necessário. Lembremos que, na maioria dos casos, a disfunção é apenas diastólica²⁶.

Considerações finais e perspectivas

A AR deve ser considerada um fator de risco independente para doença arterial coronariana. Nos últimos anos

houve um grande avanço no conhecimento relacionado com doenças autoimunes e risco cardiovascular. No entanto, grande parte do conhecimento relacionado com doença cardiovascular em pacientes com AR ainda vem de estudos observacionais, sendo necessários novos trabalhos na área. Estratégias específicas de estratificação de risco e tratamento devem ser adotadas nesses pacientes. Portanto, novas recomendações devem surgir frente às atuais evidências. De maneira geral, o controle adequado da inflamação sistêmica é o principal fator envolvido na redução de risco de eventos coronarianos, devendo sempre ser alcançado.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.
2. Haque S, Mirjafari H, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:338-43.
3. 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;63:952-5.
4. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2005;72:1037-47.
5. Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. Rheumatoide Arthritis, Inflammation und Atherosklerose. *Herz.* 2004;29:760-8.
6. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:i61-4.
7. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121:59-14.
8. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54-8.
9. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R186.
10. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8:281-6.
11. Brenol CV, Monticelo OA, Xavier RM. Artrite reumatoide e aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53:465-70.
12. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:8-17.
13. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116:305-11.
14. Guzmán AL, Díaz JDG, De la Vacas MID, et al. Coronary calcification and subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rev Clin Esp.* 2009;209:428-32.
15. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:402-11.
16. Chung CP, Avalos I, Raggi P, et al. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1228-33.

17. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1310-4.
18. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:76-80.
19. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 2005;52:412-20.
20. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol.* 2009;36:2462-9.
21. Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R36.
22. Soderger A, Stegmayr B, Lundberg V, et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:263-6.
23. 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;34:937-42.
24. Wang S, Yiu KH, Mok MY, et al. Prevalence and extent of calcification over aorta, coronary and carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis. *J Intern Med.* 2009;266:445-52.
25. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, et al. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis and Rheum.* 2005;52:3039-44.
26. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1665-70.
27. Kao AH, Wasko MCM, Krishnaswami S, et al. C-Reactive Protein and Coronary Artery Calcium in Asymptomatic Women With Systemic Lupus Erythematosus or Rheumatoid Arthritis. *Am J Cardiol.* 2008;102:755-60.
28. Davis JM, Kremers HM, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.* 2007;56:820-30.
29. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med.* 2002;113:188-93.
30. Landewé RB, Van den Borne BEEM, Breedveld FC, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet.* 2000;355:1616-7.
31. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JWR, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8:R151.
32. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7.
33. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55:531-6.
34. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, et al. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:833-9.
35. Peters MJL, Vis M, Van Halm VP, et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:958-61.
36. Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:852-8.
37. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88:1-19.