

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



ENVOLVIMENTO CARDÍACO EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE



Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

João Miguel da Cruz Azevedo Abreu

Maio de 2010

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



ENVOLVIMENTO CARDÍACO EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Por:

João Miguel da Cruz Azevedo Abreu

Orientado por:

Dr.^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

Co-orientado por:

Dr. Luís Vítor Clemente de Oliveira

Dissertação para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob orientação científica da Dr.^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira, Directora de Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira e Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, tendo sido Co-orientador o Dr. Luís Vítor Clemente de Oliveira, Assistente Hospitalar de Cardiologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira e Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.



RESUMO

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistémica e crónica, de etiologia desconhecida, que afecta aproximadamente 1% da população geral adulta. Representa o paradigma de uma doença sistémica autoimune. No que toca ao envolvimento articular, cursa habitualmente com uma poliartrite (5 ou mais articulações afectadas) que afecta pequenas articulações das mãos e dos pés. Para a classificação da doença, existe um conjunto de critérios, desenvolvidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Diversas manifestações extra-articulares podem ocorrer, durante o curso da doença, incluindo a doença cardíaca. A AR é, em si mesma, um factor de risco independente para doença arterial coronária e pacientes com doença articular grave estão em risco elevado de morte cardiovascular. Deverá portanto ser considerada como uma doença na qual o risco cardiovascular está elevado.

Objectivos: O presente estudo de investigação tem como objectivo estudar e caracterizar a existência de envolvimento cardíaco, em doentes com AR, no que toca a alterações cardíacas morfológicas e funcionais, bem como pesquisar a existência de doença coronária aterosclerótica e periférica, e alterações de condução. Proceder-se-á à caracterização da doença, da medicação em curso e pesquisa de factores de risco cardiovasculares.



Métodos: Trata-se de um estudo observacional descritivo, em que foram seleccionados aleatoriamente, ao longo de 3 meses, 45 doentes com diagnóstico de AR, seguidos na consulta de Reumatologia. Foi-lhes pedido o Consentimento Informado, tendo havido uma resposta positiva de todos. Uma vez definida a amostra, desenvolveu-se um Protocolo de Avaliação dos doentes e foi realizado o Índice Tornozelo-Braço. Foram ainda compilados os dados referentes aos Exames Complementares de Diagnóstico. Tendo em conta a dimensão da amostra, os dados foram tratados de uma forma descritiva.

Resultados: A amostra é composta por 45 doentes, dos quais 69% são do sexo feminino. Depois de analisados os dados obteve-se que os pacientes com doença activa têm um menor tamanho da aurícula esquerda; os doentes com mais tempo decorrido desde o diagnóstico possuem um colesterol LDL mais baixo e têm menos insuficiência aórtica; os doentes com anti-CCP positivo, têm um SCORE mais baixo e uma aurícula esquerda maior; os doentes com PCR elevada têm níveis mais baixos de triglicéridos; os doentes com VS elevada possuem frequência cardíaca mais alta.

É de referir que 56% dos indivíduos possuíam a doença activa e 50% tinha frequência cardíaca igual ou superior a 70 bpm. Quanto ao SCORE, destaca-se que 13 doentes possuíam elevado risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos. Registaram-se 8 bloqueios fasciculares e, quanto às insuficiências valvulares, a válvula tricúspide foi a mais afectada, logo seguida pela mitral, tendo sido a aórtica a menos registada. Em 16% dos doentes, encontrou-se



doença arterial obstrutiva periférica, principalmente em mulheres jovens. Encontrou-se 24% de pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, sendo que 2 doentes tinham afectação de 2 territórios vasculares, configurando um prognóstico agravado.

Discussão: A reduzida amostragem é uma das principais limitações à discussão deste estudo. Os clínicos devem estar sensibilizados para as manifestações extra-articulares, nomeadamente cardíacas, da AR, e deverão valorizar e aplicar as recomendações para o controlo do risco cardiovascular nestes doentes.

Conclusões: Terá todo o interesse a realização de estudos complementares, e que envolvam amostras maiores de doentes com AR, para uma mais clara caracterização do envolvimento cardiovascular.

Palavras-chave: Artrite reumatóide, envolvimento cardíaco, articulações, electrocardiografia, ecocardiograma, índice tornozelo-braço.



ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic inflammatory disease of unknown etiology, affecting approximately 1% of the general adult population. RA is the paradigm of a systemic autoimmune disease. Regarding the joint involvement, it is usually a polyarthritis affecting small joints of the hands and feet. For classification of the disease, there is a set of criteria developed by the American College of Rheumatology. Extra-articular manifestations may occur during the course of the disease, including heart disease. The RA is in itself an independent risk factor for coronary artery disease and patients with severe joint disease are at high risk of cardiovascular death. It should therefore be regarded as a disease in which the cardiovascular risk is high.

Objectives: This research study aims to study and characterize the existence of cardiac involvement in patients with RA, with regard to morphological and functional cardiac alterations, and investigate the existence of atherosclerotic peripheral and coronary artery disease and conduction defects. We will proceed to the characterization of disease, obtain the using medication and investigate the cardiovascular risk factors.

Methods: This is a descriptive observational study. They were randomly selected, over seven months, 45 patients diagnosed with RA, followed in the rheumatology consult. They were asked for informed consent and there was a



positive response from everyone. Once the sample set, it was developed a protocol for the evaluation of patients and was performed ankle-brachial index. We also compiled data of the complementary exams. Given the sample size, data were treated in a descriptive way.

Results: The sample comprised 45 patients, of whom 69% are female. After analyzing the data we found that patients with active disease have a smaller size of left atrium; patients over time from diagnosis have a lower LDL cholesterol and have less aortic regurgitation; patients with positive anti-CCP , has lower SCORE and a larger left atrium; patients with elevated CRP have lower levels of triglycerides; patients with high erythrocyte sedimentation rate have higher heart rate.

It must be noted that 56% of patients had active disease and 50% had heart rate less than 70 beats per minute. In relation to the SCORE, there were 13 patients with high risk of 10 year risk of fatal cardiovascular disease. There were eight fascicular blocks and, in relation to valvular regurgitation, the tricuspid valve was the most affected, followed by the mitral valve and aortic valve was the less common. Finally, 16% of patients had peripheral arterial disease, especially young women. We met 24% of patients with established atherosclerotic disease, and 2 patients had two vascular territories affected at the same time, configuring a worse prognosis.

Discussion: The reduced sample is a major limitation to the discussion of this study. Clinicians should be aware of the extra-articular manifestations, including



cardiac ones, and should enhance and implement the recommendations for the cardiovascular risk management in patients with RA.

Conclusions: Complementary studies would be interesting, and a larger sample of patients with RA would help in a clearer characterization of cardiovascular involvement.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiac involvement, joints, electrocardiography, echocardiography, ankle-brachial index.



AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

Apesar de esta dissertação ter sido o resultado de um trabalho de pesquisa e investigação individual, ela representa um culminar de acontecimentos e de tomadas de decisão, nos quais tomaram parte um conjunto de pessoas, a quem apresento, desde já, os meus sinceros agradecimentos.

Ao meu pai Lino de Jesus e à minha mãe Maria Júlia, pelo apoio incondicional e pelos valores que sempre me transmitiram, sem os quais não teria alcançado os meus objectivos.

Ao meu irmão António Manuel, pela força e confiança que sempre me transmitiu.

À minha namorada Bernardete, pela paciência, optimismo, compreensão e carinho demonstrados em todos os momentos.

Aos meus amigos, que estiveram presentes nos bons e menos bons momentos.

À minha Orientadora, Dr^a Margarida Oliveira, pelo entusiasmo demonstrado em relação ao Tema da Dissertação e, principalmente, pela partilha de conhecimento.

Ao meu Co-orientador, Dr. Luís Oliveira, pela importante partilha de conhecimentos.

À Mónica Sofia Ribeiro Sucena, administrativa do Serviço de Gastrenterologia/Reumatologia/Oncologia/Imunoalergologia, pela disponibilidade e força anímica que sempre me transmitiu.

À Carla Marisa Mendes Pina, técnica dos Exames Especiais, por toda a disponibilidade e prontidão na partilha dos resultados dos exames.



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	25
Figura 2	26
Figura 3	30



ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1	2
Quadro 2	19
Quadro 3	24



LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides

AC anti-CCP – Anticorpo anti-Peptídeo Cíclico Citrulinado

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

AR – Artrite Reumatóide

AVC – Acidente Vascular Cerebral

ARA II – Antagonistas dos receptores da angiotensina II

BAV – Bloqueio aurículo-ventricular

BCRD – Bloqueio completo de ramo direito

BCRE – Bloqueio completo de ramo esquerdo

BIRD – Bloqueio incompleto de ramo direito

bpm – batimentos por minuto

Colesterol HDL – Colesterol *high-density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)

Colesterol LDL – Colesterol *low-density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)

DAS 28 – *Disease Activity Score 28*



DCV – Doença cardiovascular

DdVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DP – Derrame pericárdico

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECDs – Exames Complementares de Diagnóstico

ECG - Electrocardiografia

ETE – Ecocardiografia transesofágica

ETT – Ecocardiografia transtorácica

ESV – Extrassístoles supra-ventriculares

FA – Fibrilhação auricular

FC – Frequência Cardíaca

FEVE – Fração de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo

FR – Factor Reumatóide

HAD – Hipertrofia da aurícula direita

HTA – Hipertensão Arterial

HVE – Hipertrofia do ventrículo esquerdo

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IFP – Interfalângica proximal



IL - Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

ITB – Índice Tornozelo-Braço

MCFs – Metacarpofalângicas

MTFs – Metatarsofalângicas

NYHA – New York Heart Association

PCR – Proteína C reactiva

PPVE – Parede posterior do ventrículo esquerdo

SCORE - *Systematic COronary Risk Evaluation*

SIV – Septo interventricular

TNF α – *Tumor necrosis factor* (factor de necrose tumoral)

VS – Velocidade de sedimentação



ÍNDICE

Introdução	1
Métodos	5
Resultados	8
Discussão	25
Limitações do Estudo	37
Conclusões	38
Bibliografia	40
Anexo I	47



INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistémica e crónica de etiologia desconhecida, afectando aproximadamente 1% da população geral adulta, (1,5,6,7,8,9) sendo 2 a 4 vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens. Vários estudos estimam uma incidência anual entre 0.14 e 0.26 por 1000 (para os homens) e entre 0.24 e 0.6 por 1000 (para as mulheres). Mostram ainda, consistentemente, que a incidência aumenta com a idade, até meados da septuagésima década de vida. A AR é o paradigma de uma doença sistémica autoimune. No que toca ao envolvimento articular, ocorre habitualmente uma poliartrite que afecta as pequenas articulações das mãos e dos pés. A maioria dos pacientes experiencia rigidez matinal durante mais de uma hora e 80% tem factor reumatóide (FR) positivo. Nódulos reumatóides são observáveis em cerca de 20% dos doentes. O diagnóstico desta doença é essencialmente clínico, não existindo um achado físico ou teste laboratorial que seja patognomónico. Os critérios de classificação de AR, desenvolvidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (Quadro 1), são uma ferramenta útil que considera as manifestações clínicas major da AR. Apresentam, no entanto, algumas limitações já que não permitem o diagnóstico precoce desta entidade clínica.



Quadro 1. 1987 Critérios para Classificação da AR (Colégio Americano de Reumatologia)

1. Rigidez matinal	Rigidez matinal na e à volta das articulações, durando, pelo menos, uma hora até à melhoria máxima
2. Artrite de 3 ou mais áreas articulares	Pelo menos 3 áreas articulares simultaneamente com edema dos tecidos moles ou fluido (não crescimento ósseo apenas) observado por um médico. As 14 áreas possíveis são as das seguintes articulações (à esquerda e à direita): interfalângicas proximais (IFP), metacarpofalângicas (MCP), punho, cotovelo, joelho, tornozelo e metatarsofalângicas (MTF)
3. Artrite das articulações das mãos	Pelo menos uma área edemaciada (como descrito acima) das articulações seguintes: punho, MCP e IFP
4. Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definido em 2) em ambos os lados do corpo (o envolvimento bilateral das IFP, MCP ou MTF é aceitável sem simetria absoluta)
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos, sobre proeminências ósseas, ou em superfícies extensoras, ou em regiões justa-articulares, observados por um médico
6. Factor reumatóide sérico	Demonstração de quantidades anormais de factor reumatóide sérico por qualquer método para o qual o resultado foi positivo em <5% dos indivíduos do grupo controle normal
7. Alterações radiográficas	Alterações radiográficas típicas de AR, na incidência pósterio-anterior das radiografias da mão e do punho, que devem incluir erosões ou descalcificação óssea inequívoca, localizadas na ou mais marcadamente adjacentes às articulações envolvidas (apenas alterações de osteoartrite não qualificam)

* Para efeitos de classificação, um paciente deve ser considerado como tendo AR se tiver satisfeito pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios de 1 a 4 deverão estar presentes por, pelo menos, 6 meses. Pacientes com 2 diagnósticos clínicos não são excluídos.

Fonte: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315--24.*



As radiografias das mãos e dos pés são, por vezes, diagnósticos. No entanto, as imagens de ecografia e ressonância magnética podem detectar mais precocemente sinovite e erosões, não observáveis nas radiografias. Os anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) são altamente específicos para AR e podem ser precocemente detectados. (2) A combinação de anticorpos anti-CCP positivos e de FR positivo permite uma sensibilidade de 30% a 90% e uma especificidade de 98% a 100%, para AR. (43)

As manifestações extra-articulares da AR ocorrem em cerca de 40% dos pacientes durante o curso da sua doença. Caracteristicamente, o envolvimento sistémico da AR inclui sintomas constitucionais, manifestações em diferentes órgãos e doença multi-orgânica grave. Por isso se pensa que o processo inflamatório agudo e crónico, presente na AR, pode levar a doença cardíaca, quer por mecanismos de vasculite, quer pela formação de nódulos, amiloidose, serosite, valvulite e fibrose. A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum da AR, podendo haver ainda miocardiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, derrame pericárdico, anomalias da raiz da aorta e doença valvular. A AR é, em si mesma, um factor de risco independente para doença arterial coronária e pacientes com doença articular grave estão em risco particularmente elevado de morte cardiovascular. (2)

Tal como na população geral, também na AR a causa de morte mais frequente é a doença cardiovascular. Além disso, eventos cardiovasculares ocorrem mais frequentemente do que seria de esperar, em doentes com AR e esta incidência



aumentada não é inteiramente explicada pelos factores de risco cardiovasculares tradicionais. (3) Apesar de permanecer controverso se os pacientes com AR têm taxas mais altas de factores de risco cardiovascular, a inflamação associada à AR tem possivelmente algum efeito independente no aumento do risco para aterosclerose, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Desta forma, a AR deverá ser considerada como uma doença na qual o risco cardiovascular está elevado, quer pela elevada prevalência dos factores de risco tradicionais, quer pela sua componente inflamatória. (4)

Assim, o presente estudo de investigação tem como objectivo estudar e caracterizar a existência de envolvimento cardíaco, em doentes com AR, no que toca a alterações cardíacas morfológicas e funcionais, bem como pesquisar a existência de doença coronária aterosclerótica e periférica e alterações de condução. Proceder-se-á à caracterização da doença, da medicação em curso e pesquisa de factores de risco cardiovasculares. Pretende-se, desta forma, contribuir para um maior conhecimento nesta área e ainda para a discussão de eventuais estratégias preventivas e de actuação perante doentes com AR.



MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo, transversal, que visa estudar e caracterizar o envolvimento cardiovascular em doentes com AR, seguidos na Consulta Externa de Reumatologia do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB).

Como suporte desta dissertação, foi feita uma pesquisa bibliográfica sobre a questão do estudo, com recurso a diversos motores de busca que possibilitaram o acesso a múltiplos artigos científicos, publicados em revistas indexadas à *Pubmed/Medline*, à *Biblioteca Online do Conhecimento (B-on)*, e a outros sítios da área da Reumatologia. Foram seleccionados os artigos publicadas após o ano de 2000.

O Protocolo do Estudo foi submetido a apreciação pela Comissão Científica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e também pelo Núcleo de Investigação e Comissão de Ética do CHCB, tendo sido dado parecer favorável no dia 24 de Novembro de 2009, pelo despacho Nº 128/2009.

Desta forma, foram seleccionados aleatoriamente 45 doentes com diagnóstico de AR, seguidos na consulta de Reumatologia, num período de 3 meses. Foi-lhes pedido o Consentimento Informado, de acordo com a Declaração de Helsínquia, tendo havido uma resposta positiva de todos.



Uma vez definida a amostra, foi desenvolvido um Protocolo de Avaliação dos Doentes (Anexo I), com vista a caracterização da doença, no que toca aos critérios para a classificação da AR (do Colégio Americano de Reumatologia), à presença do anti-CCP, a valores da PCR, VS e ao tempo decorrido desde o diagnóstico. Procedeu-se à obtenção de outros dados como: manifestações de doença cardiovascular, antecedentes de doença cardiovascular, factores de risco cardiovascular, medicação em uso, dados dos electrocardiogramas (ECG) e dos ecocardiogramas transtorácicos (ETT) . Foi realizado o Índice Tornozelo-Braço (ITB), através da utilização do aparelho *Fukuda Denshi VS-1500 VaSera*. Toda a informação foi compilada numa base de dados.

A actividade da doença foi determinada pelo *Disease Activity Score (DAS 28)* e o risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos - *Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE* (tabela correspondente à região europeia de baixo risco, onde Portugal se integra). Nos casos em que se aplicasse, a capacidade funcional, segundo a classificação da *New York Heart Association (NYHA)* também foi calculada.

Em relação aos Exames Complementares de Diagnóstico (ECD), foram compilados os dados referentes a: ficha lipídica, Electrocardiografia (ECG) e a Ecocardiografia Transtorácica (ETT). Todos eles foram realizados no Centro Hospitalar da Cova da Beira - CHCB.

Tendo em conta as dimensões da amostra, os dados foram tratados de uma forma descritiva, em consonância com o tipo de estudo que se estava a



desenvolver. As tabelas e gráficos ilustrativos foram realizados com o recurso ao *Office Excel 2007*® da *Microsoft*.

Com vista a análise dos resultados, estes foram analisados através da aplicação do Teste T-student, Teste exacto de Fisher e Qui-quadrado, para um nível de significância de 5%

A confidencialidade e o cumprimento das normas éticas foram aspectos que nunca foram descurados.



RESULTADOS

No que diz respeito aos resultados, podemos dizer que a amostra é composta por 45 doentes que preenchem os necessários Critérios para a Classificação da Artrite Reumatóide (1987), de acordo com o preconizado pelo ACR. Dos 45 doentes, 14 (31%) são do sexo masculino, enquanto 31 (69%) são do sexo feminino (Gráfico 1).

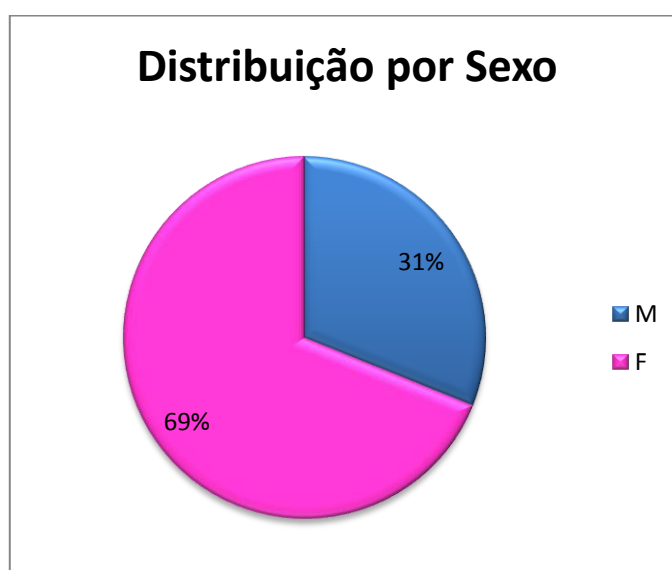


Gráfico 1. Distribuição da AR por sexos.

Todos os doentes da amostra são de raça caucasiana. Em relação às idades, a média é de 59,69 anos, ao passo que a mediana é de 62 anos. Os pacientes foram organizados em 6 grupos etários: <40 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e >79 anos, aos quais corresponderam 2, 7, 12, 16, 7, 1 doente(s), respectivamente (Gráfico 2).

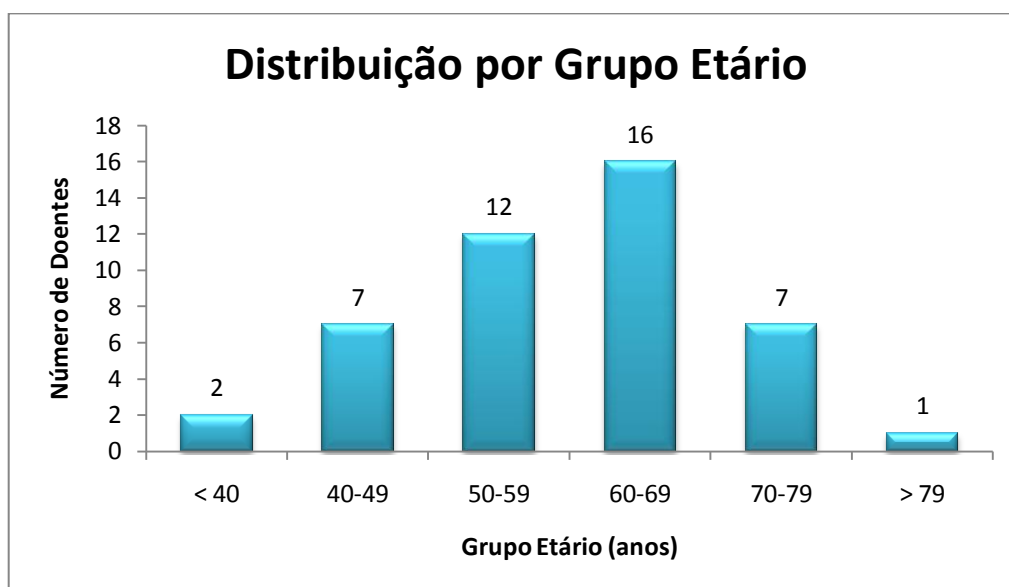


Gráfico 2. Distribuição dos doentes por grupo etário.

Relativamente ao tempo decorrido desde o diagnóstico, 16 doentes obtiveram o diagnóstico de Artrite Reumatóide (AR) há menos de 5 anos e em 27 doentes foi-lhes diagnosticada a doença há 5 ou mais anos (Gráfico 3).

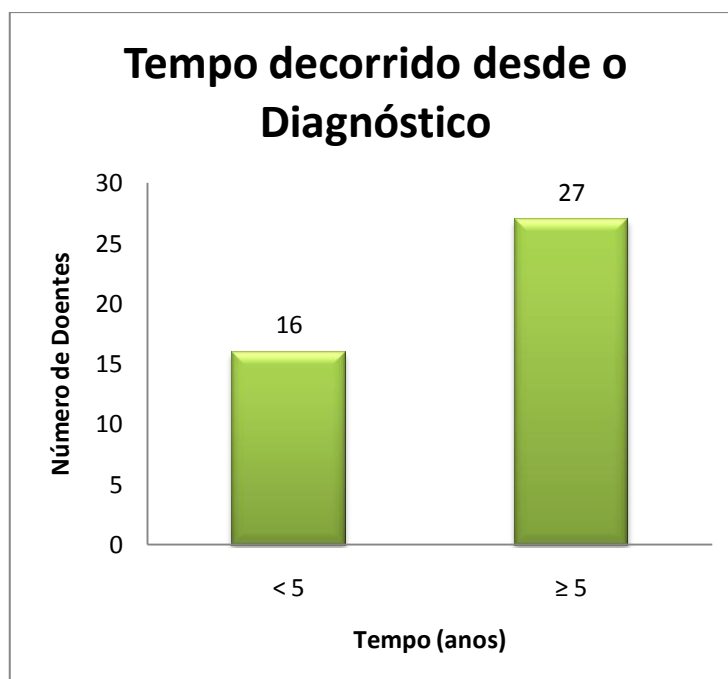


Gráfico 3. Tempo decorrido desde o diagnóstico de AR.



Quanto à pesquisa de Factor Reumatóide (FR), um dos 7 critérios para a classificação de Artrite Reumatóide (ACR, 1987), 18 doentes (43%) apresentaram o teste de Waller-Rose positivo, enquanto 24 doentes (57%) apresentaram o referido teste negativo. Em 3 doentes não se encontraram registos analíticos, no respectivo processo clínico, no que diz respeito ao teste em questão.

O anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) foi positivo em 26 doentes (65%) e negativo em 14 doentes (35%), dos 40 doentes que possuíam registo deste anticorpo no processo clínico individual (Gráfico 4).

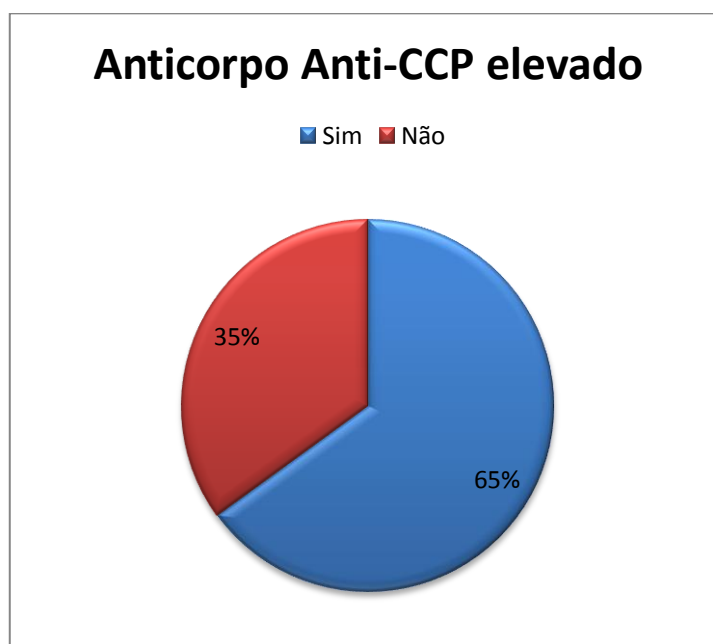


Gráfico 4. Percentagem de doentes com anticorpo anti-CCP positivo e negativo.

Dos 43 doentes que possuíam registo do valor de PCR no seu processo clínico, 13 doentes (30%) tinham este valor elevado e em 30 doentes (70%) o valor era negativo, tal como se pode observar no Gráfico 5.

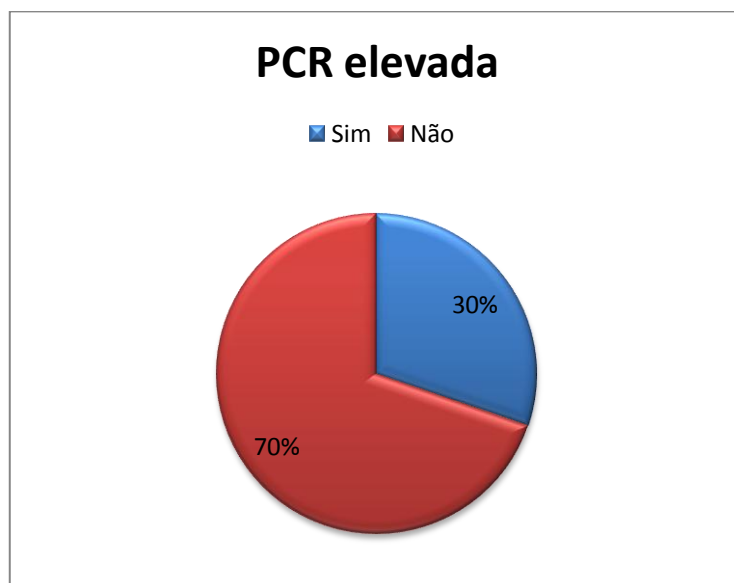


Gráfico 5. Percentagem de doentes com PCR elevada.

Já em relação à Velocidade de Sedimentação (VS), esta encontrava-se elevada em 9 doentes (21%) e não estava elevada em 34 doentes (79%), dos 43 doentes com este parâmetro registado no processo clínico (Gráfico 6).

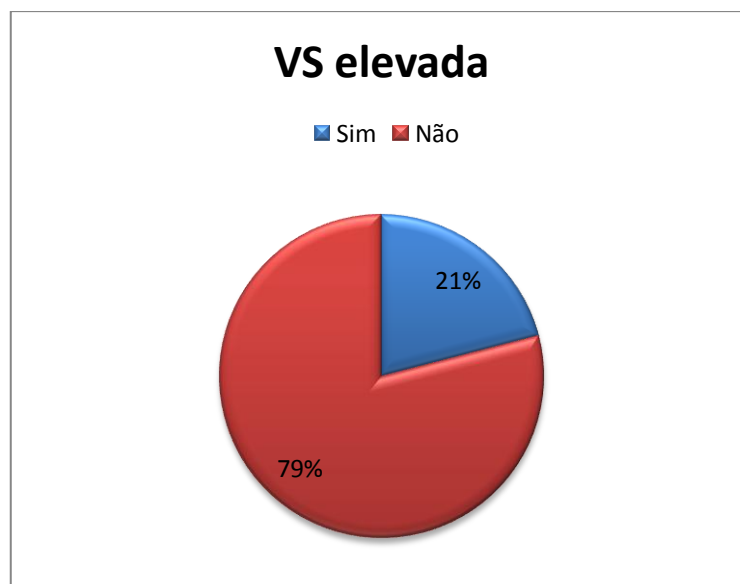


Gráfico 6. Percentagem de doentes com VS elevada.

No que respeita à actividade da doença, estimada pelo *Disease Activity Score* (DAS 28), e que tem em conta no cálculo, entre outros parâmetros, a VS,



obteve-se que, da amostra de 45 doentes, 20 tinham doença inactiva (44%) e possuíam doença activa (56%). Ver Gráfico 7.

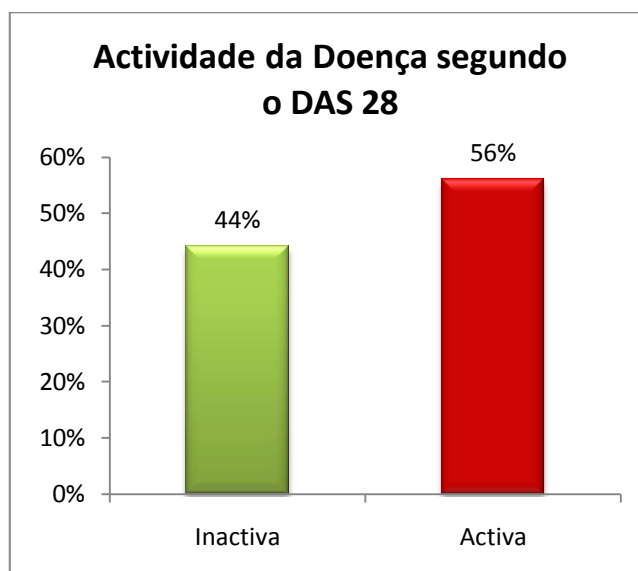


Gráfico 7. Percentagem de doentes com doença inactiva e activa, de acordo com o DAS 28.

No estudo das manifestações de doença cardiovascular, foram encontrados 24 doentes com palpitações, 13 doentes com intolerância ao exercício físico, 7 doentes com história de síncope, 7 doentes com dor pré-cordial anginosa e 6 doentes com história de fenómeno de Raynaud (Gráfico 8).

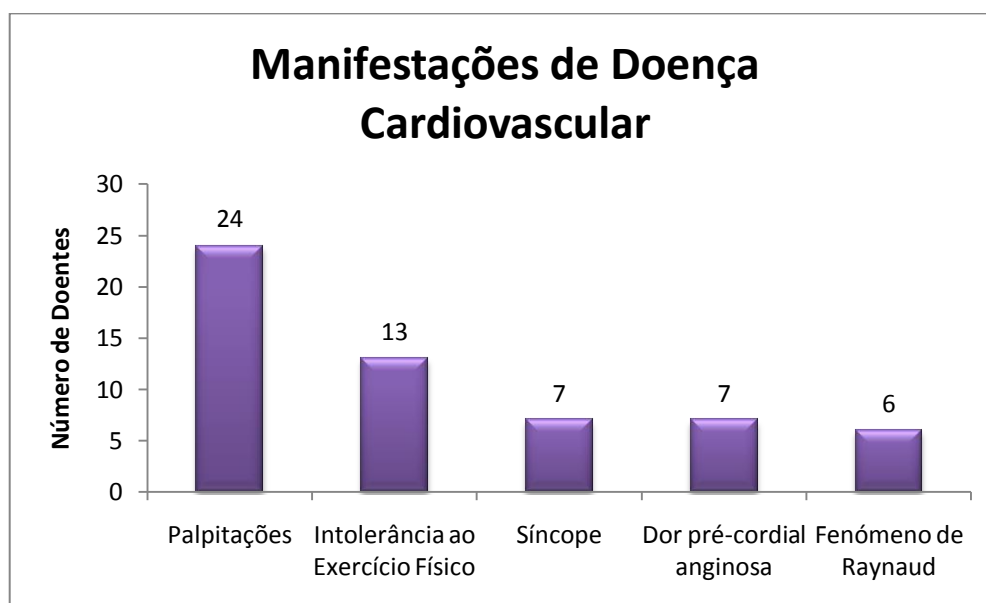


Gráfico 8. Manifestações de doença cardiovascular.

Quanto a antecedentes de doença cardiovascular, constatou-se que 1 doente fez cirurgia de revascularização miocárdica, 2 doentes foram submetidos a Angioplastia Coronária, 1 doente tinha história de Acidente Vascular Cerebral (AVC), 3 doentes tinham história de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e 4 doentes de arritmia.

Em relação aos factores de risco cardiovascular, identificámos 6 doentes (13%) com diabetes *mellitus* e 22 doentes (49%) com hipertensão arterial (Gráfico 9). Quinze doentes (35%) apresentaram hipercolesterolemia e em relação ao tabagismo, encontrou-se 1 doente fumador e 11 ex-fumadores. Em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC), constatou-se que 1 doente tinha baixo peso, 15 doentes peso normal, e 18 doentes com excesso de peso, 10 doentes com obesidade de grau I, 1 doente com obesidade de grau II e nenhum doente com obesidade de grau III (Gráfico 10).

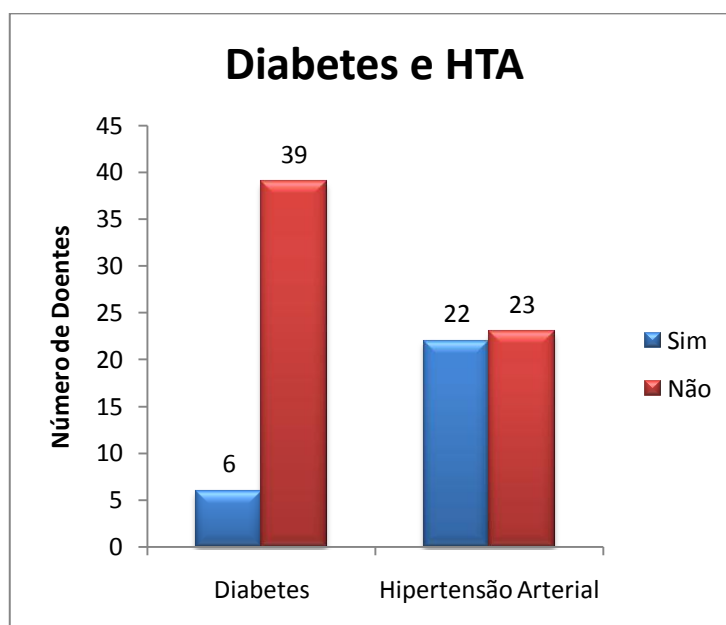


Gráfico 9. Número de doentes com diabetes *mellitus* e HTA.

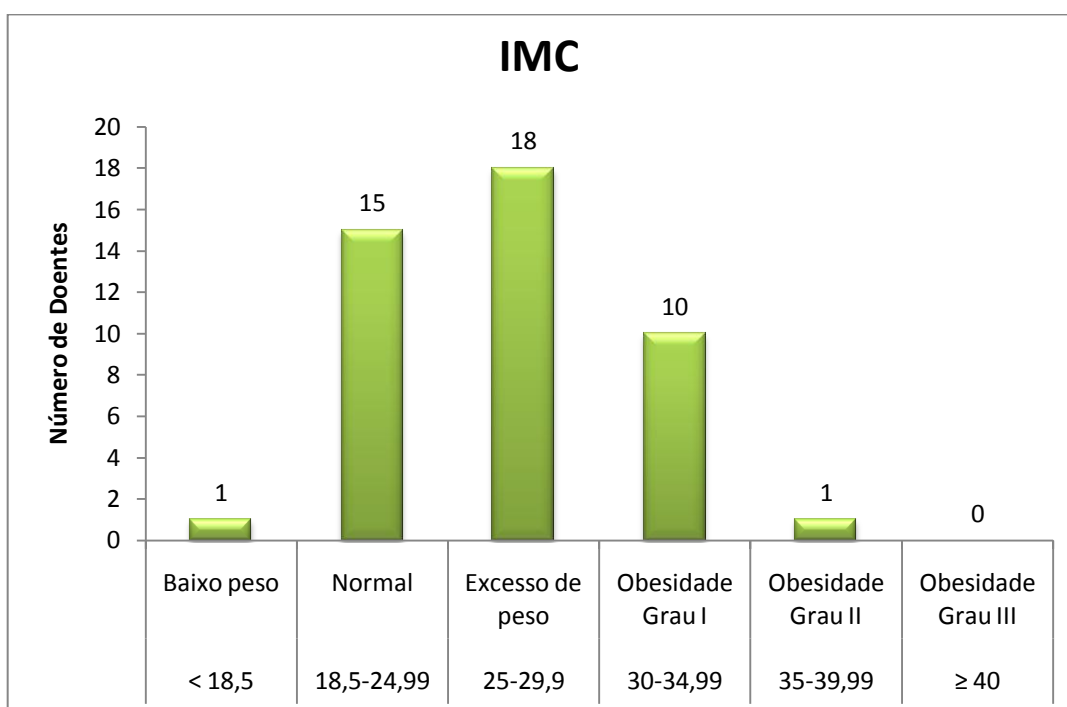


Gráfico 10. Distribuição dos doentes de acordo com IMC.

Foi ainda obtido o valor do risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos - *Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)*, através da aplicação da tabela



correspondente à região europeia de baixo risco (onde Portugal está incluído). O SCORE calcula esse risco baseado em vários factores: sexo, idade, pressão arterial sistólica, colesterol total e tabagismo. Desta forma, dos 44 doentes em que o risco foi calculado, 18 doentes possuíam um risco $\leq 1\%$, 13 doentes tinham um risco de 2-4% e 13 doentes apresentavam um risco $\geq 5\%$ (Gráfico 11).

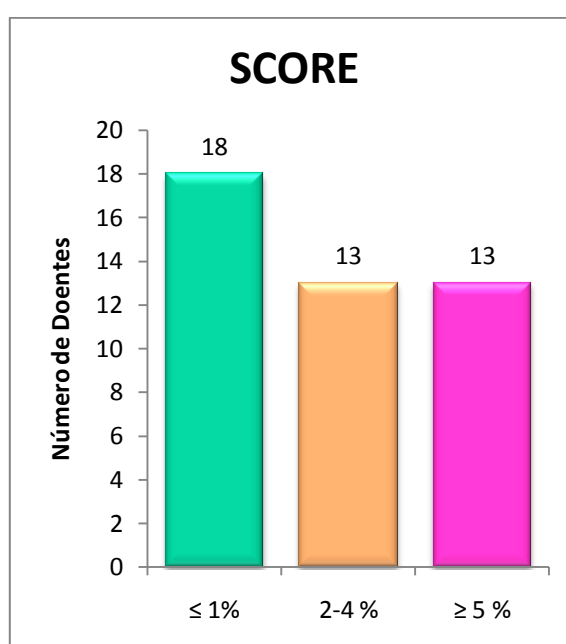


Gráfico 11. Distribuição dos doentes em função do grupo de risco (SCORE).

Em relação à medicação utilizada pelos doentes, verificámos que, dos 45 doentes da amostra, 8 (18%) estavam medicados com antiagregantes plaquetares, 1 (2%) com nitratos, 41 (91%) com corticóides, 5 (11%) com antagonistas dos canais de Ca^{2+} , 22 (49%) com anti-inflamatórios não esteróides (AINE), 3 (7%) com β -bloqueantes, 7 (16%) com diuréticos, 19 (42%) com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II), 2 (4%) com



antiarrítmicos, 10 (22%) com estatinas e 1 (2%) com metabólicos (nomeadamente com trimetazidina). Ver Gráfico 12.

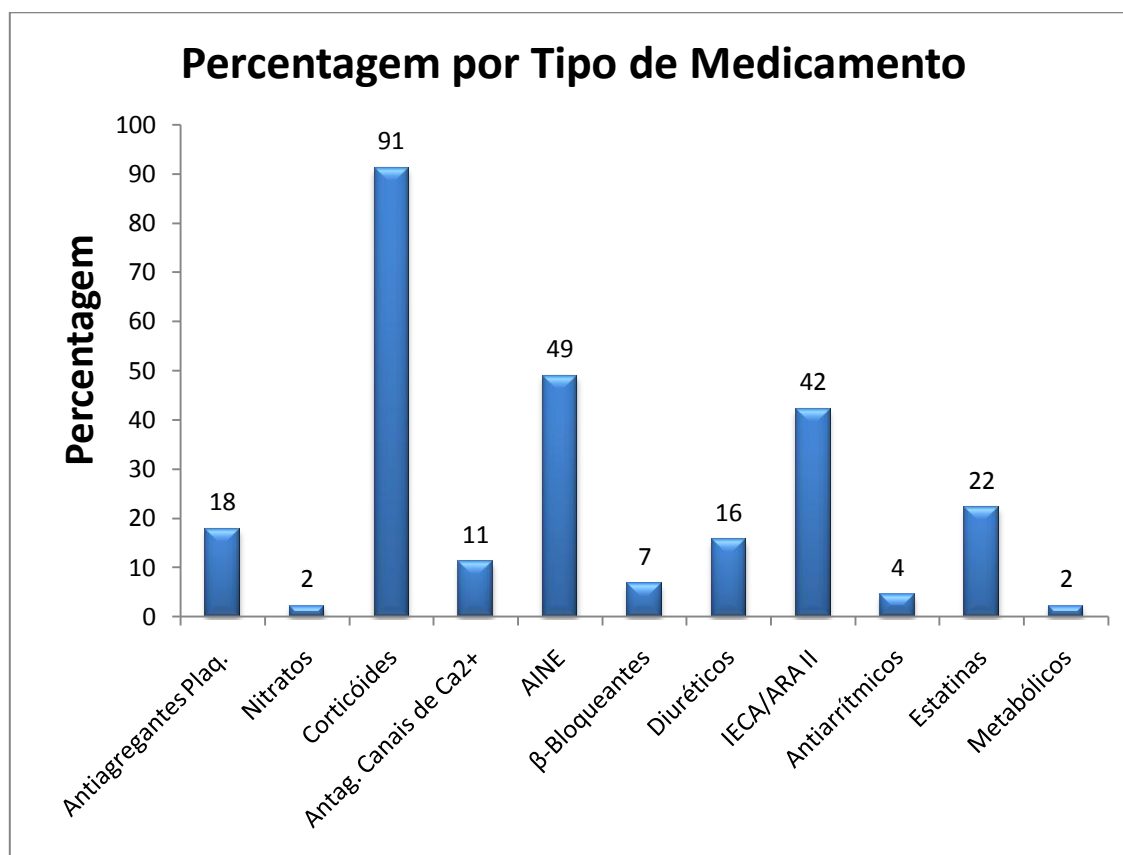


Gráfico 12. Percentagem de doentes que usa cada tipo de medicamentos.

O Electrocardiograma (ECG) forneceu ainda outras informações. Dos trinta e oito doentes que possuíam este exame, obteve-se que metade (19 doentes) tinha uma FC inferior a 70 e outra metade (19 doentes) possuía uma FC maior ou igual a 70 (Gráfico 13).

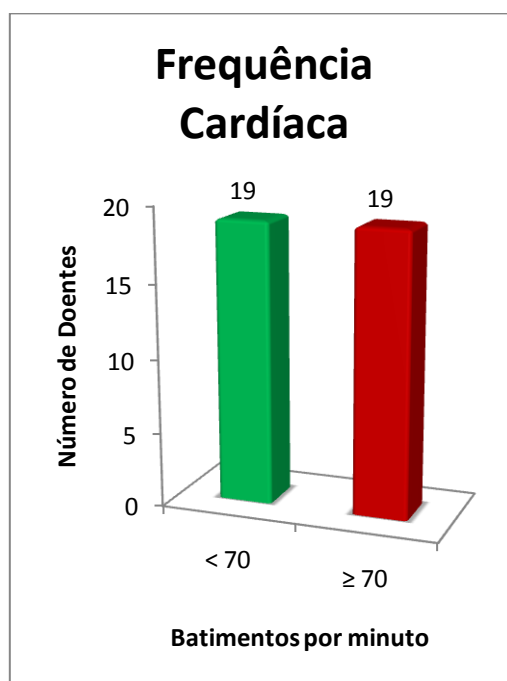


Gráfico 13. Distribuição dos doentes quanto à frequência cardíaca.

Quanto ao ritmo, 37 doentes apresentavam ritmo sinusal e 1 doente tinha fibrilhação auricular (FA). Um doente era portador de *Pacemaker*.

Importa também referir que num doente verificou-se hipertrofia da aurícula direita (HAD) e noutra 1 hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE).

No que concerne a bloqueios fasciculares, 8 doentes (21%) apresentaram bloqueio fascicular, dos quais 3 doentes tinham hemi-bloqueio anterior esquerdo (HBAE), 2 doentes tinham bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE), 1 doente possuía bloqueio completo do ramo direito (BCRD) e 2 doentes apresentavam bloqueio incompleto do ramo direito (BIRD). Ver Gráfico 14.

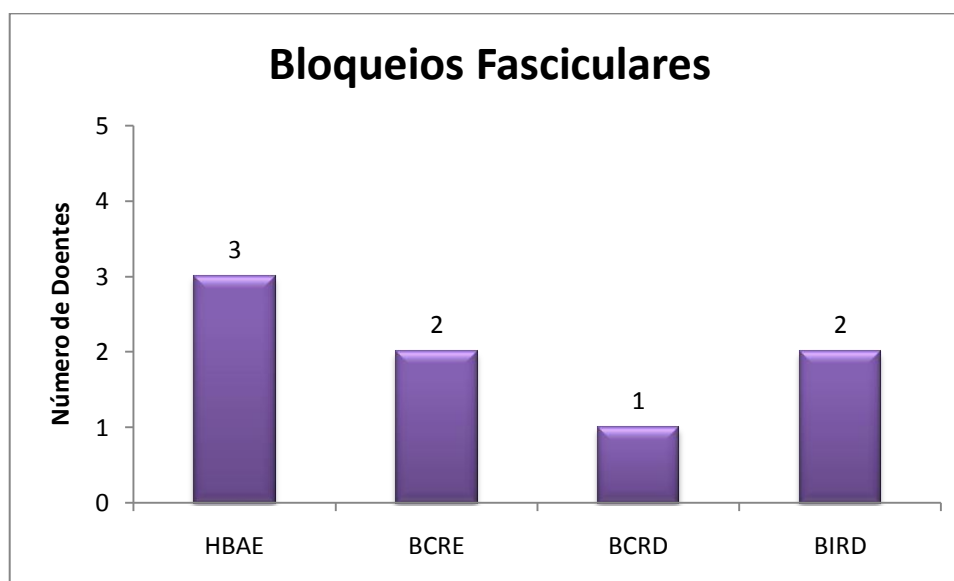


Gráfico 14. Número de doentes por cada tipo de bloqueio fascicular.

É também de registar que 2 doentes possuíam bloqueio aurículo-ventricular (BAV) de Grau 1 e os ECG de 3 doentes apresentavam extrassístoles supraventriculares (ESV). Não se observaram ondas Q patológicas, inversões de ondas T nem depressões do segmento ST.

Em relação ao Ecocardiograma Transtorácico (ETT), possuíam este exame 33 doentes, em relação aos quais foram obtidas as medidas cuja média, desvio padrão, máximo e mínimo, que vêm expressos no Quadro 2. Pode ainda referir-se que se identificaram alterações patológicas na aurícula esquerda em 6 doentes, no septo interventricular em 4 doentes, do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo em 3 doentes (2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino), na parede posterior do ventrículo esquerdo em 1 doente, na fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo em 2 doente.



Quadro 2: Parâmetros medidos aquando da realização do Ecocardiograma Transtorácico.

	AE	SIV	DdVE M	DdVE F	PPVE	FEVE (%)
Considerou-se patológico	>40	>11	>58	>55	>11	<28
Média	36±5,72	9±1,80	54±8,18	48±4,09	8±1,65	38±5,91
Máximo	50	14	68	56	13	51
Mínimo	21	6	45	37	6	24
Patológicos	6	4	2	1	1	2

Legenda: AE, Aurícula Esquerda; SIV, Septo Interventricular; DdVE M, Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo no sexo masculino; DdVE F, Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo no sexo feminino; PPVE, Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo; FEVE, Fracção de Encurtamento do Ventrículo Esquerdo.

Não foram encontradas alterações significativas no que diz respeito a estenoses valvulares e no que toca à insuficiência aórtica, à insuficiência mitral e à insuficiência tricúspide, estas foram encontradas em 6 (18%), 14 (42%) e 15 (45%) doentes, respectivamente (Gráfico 15). Em relação à insuficiência aórtica, foram contabilizados qualquer grau de insuficiência, ao passo que na insuficiência mitral e tricúspide foram excluídas as insuficiências muito ligeiras. No que diz respeito ao derrame pericárdico (DP), foram contabilizados os doentes com qualquer quantidade de derrame, tendo sido encontrados 8 doentes (24%) com DP.

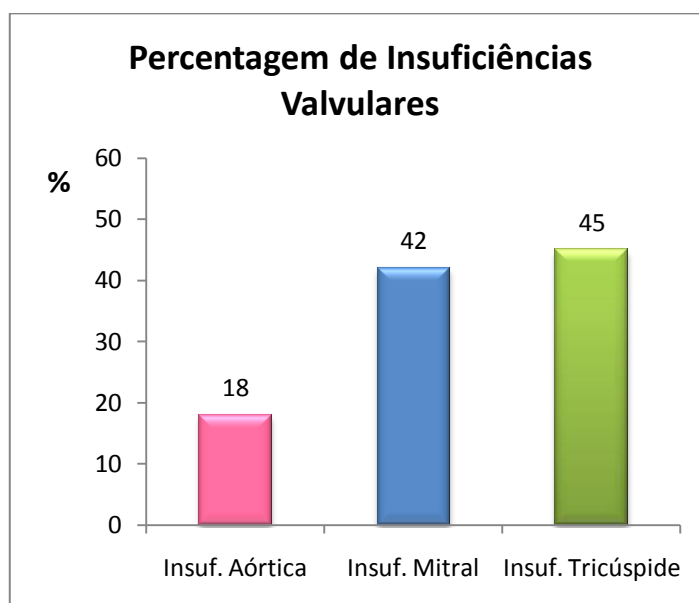


Gráfico 15. Percentagem de insuficiências valvulares.

Após o cálculo do Índice Tornozelo-Braço (ITB), obteve-se que, nos 45 doentes da amostra, 7 doentes (16%) possuíam doença arterial obstrutiva periférica (Gráfico16), isto é, possuíam um ITB menor ou igual a 0.9, identificados em mulheres jovens (entre os 39 e os 58 anos).

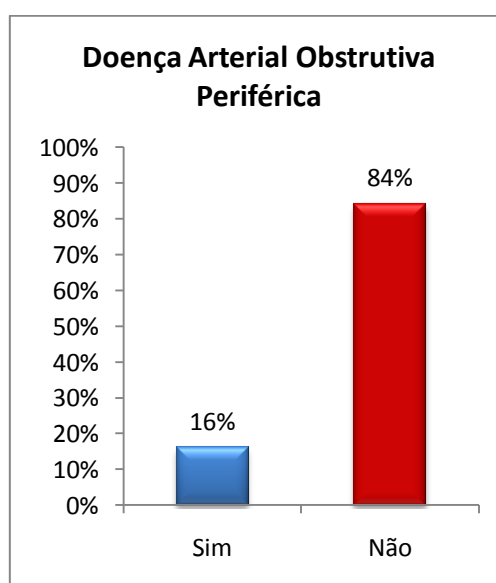


Gráfico 16. Percentagem de indivíduos com doença arterial obstrutiva periférica.



No que toca à doença aterosclerótica estabelecida, que engloba doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica, a sua prevalência foi de 24%. É também de mencionar que 2 doentes possuem doença aterosclerótica em 2 territórios vasculares (coronário e periférico).

Foram também testadas algumas correlações, através da aplicação do Teste T-student, Teste exacto de Fisher e Qui-quadrado, para um nível de significância de 5%.

Foi analisada a possível influência dos factores actividade da doença, tempo decorrido desde o diagnóstico, Ac anti-CCP, PCR e VS no desenvolvimento de doença cardiovascular.

Quando analisámos uma possível relação entre a actividade da doença e o tamanho da aurícula esquerda obtivemos uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$; T-student), no sentido de que doentes com doença mais activa apresentaram menor tamanho da aurícula esquerda, comparativamente com os que têm doença inactiva. Por outro lado, houve uma forte tendência para a significância quando se relacionou a actividade da doença com o sexo ($p=0,07$; Fisher) e com a espessura do septo interventricular ($p=0,06$; T-student), constatando-se que mais doentes com doença activa eram predominantemente do sexo feminino e foi neste grupo que o septo interventricular apresentou menor espessura. Houve ainda alguma tendência para a significância na correlação com o fenómeno de Raynaud ($p=0,20$; Fisher), com angioplastia coronária ($p=0,19$; Fisher), o bloqueio completo do ramo esquerdo ($p=0,19$; Fisher) e a presença de valvulopatia ($p=0,10$; Fisher),



constatando-se que os doentes com doença mais activa têm mais fenómenos de Raynaud, realizaram menos angioplastias coronárias, têm menos bloqueios completos do ramo esquerdo e têm mais valvulopatias. Tentando correlacionar a actividade da doença com outras variáveis, obteve-se uma tendência para a significância relativamente ao valor do colesterol total ($p=0,18$; T-student) e ao colesterol LDL ($p=0,12$; T-student), o que sugere que, eventualmente, os doentes com doença activa terão um colesterol total e colesterol LDL mais elevados.

Em relação ao tempo decorrido desde o diagnóstico, obteve-se diferença estatisticamente significativa quanto ao valor do colesterol LDL ($p=0,01$; T-student) e quanto à existência de insuficiência aórtica ($p=0,05$; Fisher), sendo que os doentes com mais tempo decorrido desde o diagnóstico têm um colesterol LDL mais baixo e têm menos insuficiência aórtica. Houve ainda forte tendência para a significância quanto à toma de AINE ($p=0,06$; Fisher), quanto à fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo ($p=0,07$; T-student) e quanto à presença de valvulopatia ($p=0,07$; Fisher). Assim, doentes a quem foi diagnosticada a AR há mais tempo, tomam menos AINE, têm uma menor fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo, e têm menos valvulopatia. Houve alguma tendência para a significância relativamente aos níveis de colesterol total ($p=0,14$; T-student) e à condução intraventricular ($p=0,22$; Fisher), constatando-se que doentes com mais tempo decorrido desde o diagnóstico têm menores níveis de colesterol total e mais alterações da condução intraventricular.



No que toca ao Ac anti-CCP, encontrou-se diferença estatisticamente significativa quanto ao SCORE ($p=0,03$; T-student) e quanto ao tamanho da aurícula esquerda ($p=0,05$; T-student), ou seja, os doentes com anti-CCP positivo tinham um SCORE mais baixo e uma aurícula esquerda maior. Houve uma forte tendência para a significância no caso do valor dos triglicéridos ($p=0,06$; T-student), do colesterol HDL ($p=0,08$; T-student) e da presença de bloqueio aurículo-ventricular ($p=0,09$; Fisher), pelo que indivíduos com anti-CCP positivo, terão triglicéridos mais baixos, colesterol HDL mais alto e menos bloqueios aurículo-ventriculares. Houve tendência para a significância no caso da angioplastia coronária ($p=0,12$; Fisher), da HTA ($p=0,12$; Qui-quadrado), do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ($p=0,12$; T-student), da PCR ($p=0,16$; Fisher) e da presença de valvulopatia ($p=0,17$; Fisher). Constatou-se assim que os doentes com anti-CCP positivo foram menos submetidos a angioplastia coronária e não possuem HTA. Também têm maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, têm PCR elevada e possuem valvulopatia.

Em relação à PCR, encontrou-se diferença estatisticamente significativa quanto ao nível de triglicéridos ($p=0,04$; T-student) e quanto à doença aterosclerótica estabelecida ($p=0,04$; Qui-quadrado), pelo que os doentes com PCR elevada têm níveis mais baixos de triglicéridos e têm mais doença aterosclerótica estabelecida. Houve forte tendência para a significância relativamente à dor pré-cordial ($p=0,08$; Fisher) e ao bloqueio completo do ramo esquerdo ($p=0,08$; Fisher), constatando-se que doentes com PCR elevada são aqueles com menos dor pré-cordial e com mais bloqueio completo do ramo esquerdo.



Relativamente à VS, houve diferença estatisticamente significativa quando se procurou relacionar com a frequência cardíaca ($p=0,01$; T-student). Sendo assim, os doentes com VS elevada têm uma frequência cardíaca mais alta. Houve ainda tendência para a significância em relação ao tempo decorrido desde o diagnóstico ($p=0,14$; T-student), ao derrame pericárdico ($p=0,15$; Fisher), à doença arterial obstrutiva periférica ($p=0,15$; Fisher) e ao fenómeno de Raynaud ($p=0,19$; Fisher).

Quadro 3. Estudo de Associações.

	DAS +	DAS -	p		Tempo Dx +	Tempo DX -	p
AE	34,2±5,39	38,3±5,47	0,04	Col. LDL	102,7±26,53	126±27,8	0,01
Sexo M	20%	45%	0,07	Ins. Aórtica	8,7%	40%	0,05
SIV	8,53±1,87	9,73±1,53	0,06	AINE	38,7%	71,4%	0,06
Raynaud	20%	5%	0,20	FEVE	37,09±5,95	41,6±7,01	0,07
BCRE	0%	12%	0,19	Valvulopatia	65,2%	100%	0,07
Valvulopatia	89%	60%	0,10	Col. Total	185±30,5	201±29,9	0,14
Col. Total	196±32,2	183±28,4	0,18	Condução intraventricular	28%	7,7%	0,22
Col. LDL	116±29,3	102±27	0,12				

	Anti CCP +	Anti CCP -	p		PCR +	PCR -	p
SCORE	1,6±1,04	2,64±1,75	0,03	Triglicéridos	83,9±24,4	116±51,4	0,04
AE	37,5±6,34	33±2,6	0,05	Doença arterial perif.	46%	17%	0,04
Triglicéridos	97,2±31,6	127±65,5	0,06	Dor pré-cordial	0%	20%	0,08
Col. HDL	61,4±17,2	51,9±12,1	0,08	BCRE	18%	0%	0,08
BAV	0%	18%	0,09				
HTA	38%	64%	0,12				
DdVE	56±8,44	48±2,83	0,12				
PCR	38%	14%	0,16				
Valvulopatia	85,7%	60%	0,17				

	VS +	VS -	p
FC	77,3±6,74	66,7±11,17	0,01
Tempo Dx	5,17±2,89	9,95±9,39	0,14
Derrame Pericárdico	50%	17%	0,15
Doença arterial perif.	33,3%	11,8%	0,15
Raynaud	22,2%	5,9%	0,19





DISCUSSÃO

Tal como foi exposto na Introdução, a AR é doença inflamatória sistémica e crónica de etiologia desconhecida (1,5-9,34). Contudo, apesar da etiologia desconhecida, compreender a AR também significa apreciar o seu curso longitudinal e as suas diferentes fases (Figura 1).

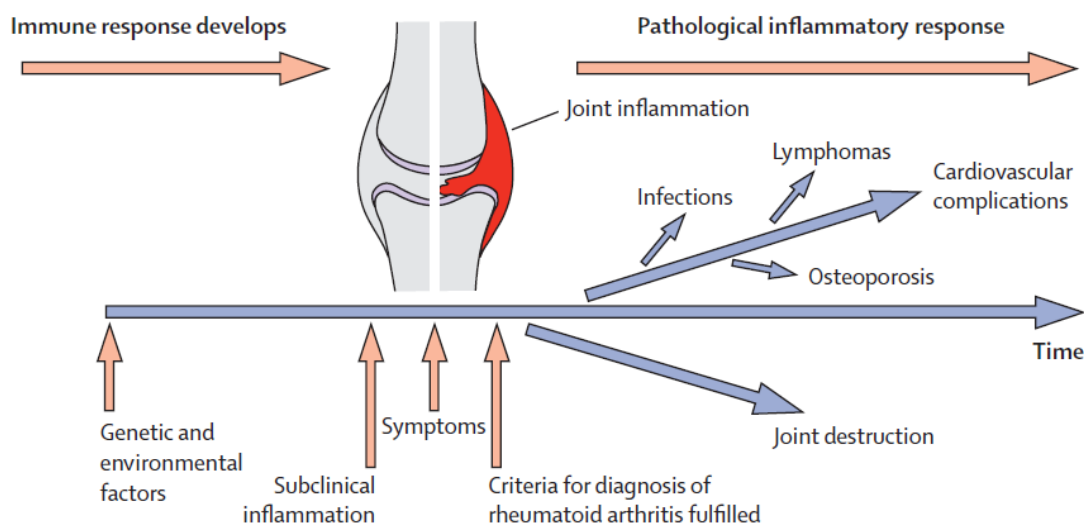


Figura 1. Curso longitudinal da AR (**Fonte:** Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*2009 Feb 21;373(9664):659-72.)

Assim, entende-se que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, factores ambientais específicos podem activar reacções imunes potencialmente patogénicas, incluindo a formação de anticorpos. Anos mais tarde, eventos adicionais, como o traumatismo ou infecções, podem contribuir para o desenvolvimento da doença, orientando reacções imunes contra as

articulações, com a possibilidade da inflamação poder levar à destruição das articulações e a complicações sistémicas, com aumento das co-morbilidades.

A Figura 2 apresenta uma descrição esquemática sobre o entendimento actual do processo inflamatório subjacente à AR. A inflamação da membrana sinovial é caracterizada pela presença de muitas células imunes interagindo. Assim, as células apresentadoras de antígenos comunicam com as células T, cuja activação acontece só na presença de sinais co-estimulatórios mediados pelo CD80/86. Por sua vez, as células B podem funcionar quer como células apresentadoras de antígenos, quer como células produtoras de anticorpos.

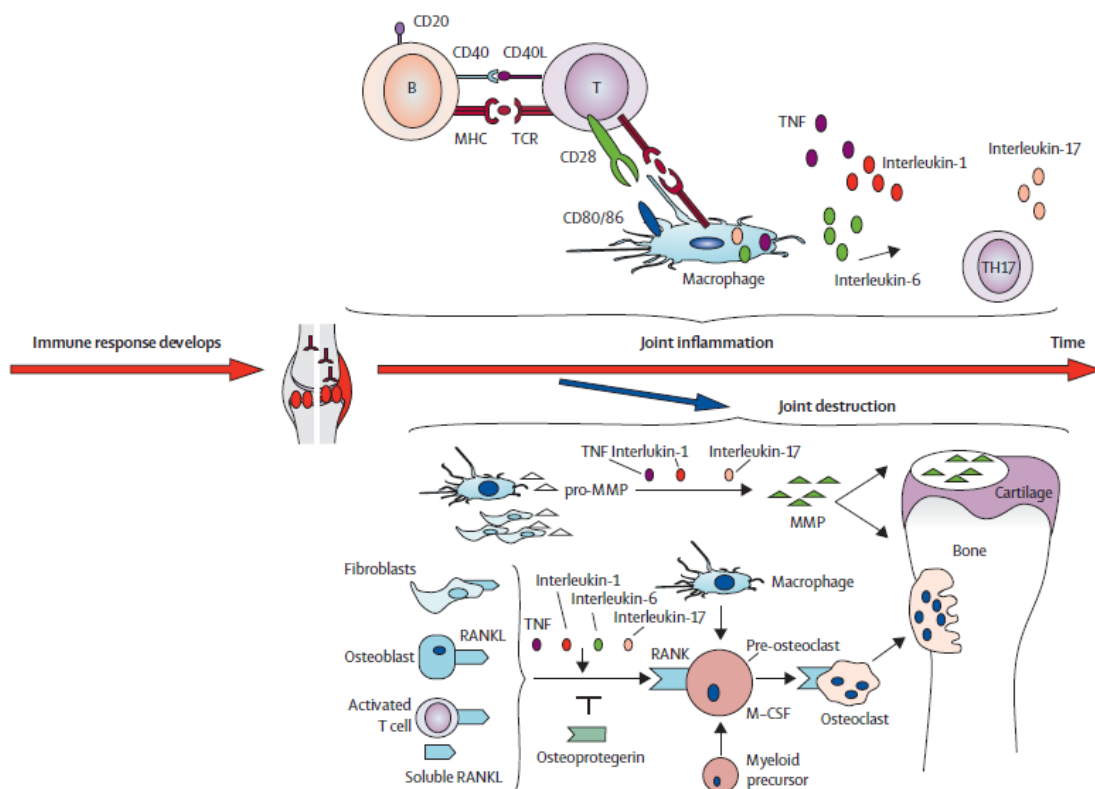


Figura 2: Vias imunológicas nas articulações com artrite (**Fonte:** Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet2009 Feb 21;373(9664):659-72.)



Os macrófagos são activados por sinais das células T e por complexos imunes e são responsáveis pela produção de muitas citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o TNF α , a IL-1, que podem aumentar a expressão de moléculas de adesão celular e deveras potenciar a produção de citocinas. Dependendo do ambiente das citocinas, as células T activadas apresentam fenótipos distintos e produzem IL 17. Esta molécula promove a libertação de citocinas, a produção de enzimas destruidoras da cartilagem e a expressão de moléculas relacionadas com a destruição óssea. (10)

Em relação aos Critérios para Classificação da AR do ACR, nomeadamente no que diz respeito ao Factor Reumatóide (FR) sérico, é importante referir que o FR tem uma sensibilidade moderada para o diagnóstico de AR e pode ser positivo noutras doenças crónicas auto-imunes e doenças infecciosas (11,31), tais como a tuberculose, mononucleose infecciosa, hepatite, Leishmaniose, malária, aniseníase.

Todavia, um outro teste foi desenvolvido para aplicação no contexto da AR, nos últimos anos. Trata-se do anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP), que é um marcador para a AR altamente específico e que se pensa estar directamente envolvido na patogénese da doença. Os anticorpos anti-CCP tornam-se positivos muito tempo antes do início dos sintomas da AR e a taxa de positividade aumenta com a longevidade da doença. (11) A sua especificidade e valor prognóstico tornam-no uma ferramenta diagnóstica muito importante. (12)



No que toca às manifestações extra-articulares da AR, pode dizer-se que, por vezes, a inflamação pode estender-se para além das articulações, dos tendões ou das estruturas sinoviais, podendo aparecer nódulos sub-cutâneos, síndrome seco, serosite, vasculite e doença pulmonar reumatóide.

No que toca ao envolvimento cardíaco na AR, a inflamação aguda e crónica, nesta doença, pode conduzir a doença cardíaca por mecanismos de vasculite, formação de nódulos, amiloidose, serosite, valvulite e fibrose. (2,22,25)

O pericárdio é a estrutura cardíaca mais frequentemente envolvida em doentes com AR, e a prevalência de pericardite varia de 30% a 50%, dependendo da técnica de diagnóstico, ecocardiografia ou autópsia, respectivamente.

Frequentemente, a doença cardíaca é clinicamente silenciosa (28) e na maioria dos casos, o envolvimento pericárdico é subclínico, tornando-se clinicamente evidente em apenas 2% dos doentes. (13)

Na AR, o coração pode ser afectado nas suas 3 camadas. Apesar da pericardite ser a manifestação mais prontamente reconhecida, podem também ser encontradas doenças do miocárdio, vasculite coronária, disfunção diastólica, doença aterosclerótica acelerada e lesões valvulares. (5)

A miocardiopatia resultante de lesões nodulares granulomatosas ou de lesões de fibrose mais difusa foram já observadas em doentes com AR. A miocardite não específica é frequentemente assintomática e raramente afecta o tamanho ou função cardíacos. (2)



Por sua vez, o envolvimento valvular foi observado em cerca de 39% dos doentes com AR. Frequentemente, só uma válvula está envolvida, podendo haver insuficiência valvular e estenose.

A insuficiência cardíaca congestiva deverá ser mais frequente do que evidencia ser clinicamente (2) e é certamente uma das complicações mais graves da AR, estando associada a grande incapacidade e a altas taxas de mortalidade. (13) Pacientes com AR possuem um risco duas vezes superior de ter insuficiência cardíaca, quando comparado com indivíduos da mesma idade e sexo sem AR.

A AR, para além de interferir de forma importante na qualidade de vida dos doentes (24), está associada a uma mortalidade prematura e elevada (30,32) comparativamente com a população geral, em particular devido a doença cardiovascular (13-21, 23,25), sendo portanto um factor de risco independente para doença arterial coronária. (2,35) Diversos estudos referem que a AR deverá ser considerada como uma condição para doença cardiovascular, potencialmente equivalente à diabetes *mellitus* tipo 2. (39) O risco de morte por doença cardiovascular foi considerado como sendo o dobro do da população geral. Vários factores permitem predizer a mortalidade na AR: incapacidade funcional, actividade da doença, danos articulares e manifestações extra-articulares graves. Este último tem um efeito major sobre a sobrevivência. (14,15)



A disfunção endotelial representa o estado mais precoce da aterosclerose (36) e está associada à idade avançada, hipercolesterolemia, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, altas concentrações de homocisteína e inatividade. (33) Recentemente, foi confirmada a presença de disfunção endotelial em doentes com AR, tratados há muito tempo e de forma activa. (17,22,27,32,38) Foi proposto que níveis elevados de mediadores inflamatórios circulantes poderão levar ao dano das células endoteliais, o que contribuirá para a disfunção endotelial. (29,36) Como a disfunção endotelial está intimamente relacionada com o desenvolvimento de aterosclerose (35), estes novos avanços poderão, pelo menos em parte, explicar o aumento da mortalidade nestes doentes.

(17,22,27,33). Uma das formas de obter informação sobre a aterosclerose sistémica e o risco cardiovascular associado consiste no cálculo do Índice Tornozelo-Braço (ITB), em que indivíduos com $ITB < 0,90$ ou $ITB > 1,30$ têm um elevado risco de morbi-mortalidade por doença cardiovascular. (41)

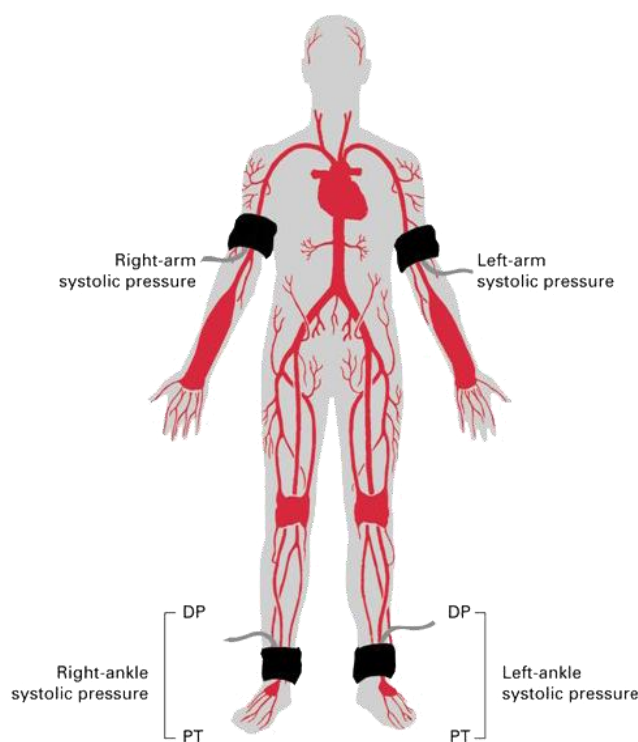


Figura 3. Locais de medição da pressão arterial, para cálculo do ITB.



O Índice de Massa Corporal (IMC) é comumente utilizado para definir obesidade e esta é um factor de risco para doença coronária e para a mortalidade na população geral. No que toca à importância da relação do IMC com o risco cardiovascular em doentes com AR e deste (IMC) em relação à sobrevivência são limitados. (37) Já quanto à hipertensão arterial (HTA), esta é considerada o mais importante factor de risco cardiovascular modificável, sendo mais comum que o tabagismo, a dislipidémia ou diabetes. Contudo, permanece pouco clara a ideia de que a HTA seja mais frequente na AR.

Recentemente, foram desenvolvidas algumas recomendações para um controlo mais efectivo do risco cardiovascular em doentes com artrite reumatóide e outras formas de artrite inflamatória. De acordo com essas recomendações, a AR deverá ser considerada uma condição associada a elevado risco cardiovascular, sendo que este risco parece dever-se quer à prevalência elevada dos factores de risco tradicionais quer à componente inflamatória da doença. Assim, é importante um controlo adequado da actividade da doença, para diminuir o risco. A avaliação do risco deverá ser feita através da utilização de *guidlines* nacionais e, quando o modelo SCORE é utilizado deverá utilizar-se a razão entre o colesterol total e o colesterol HDL. É recomendado ainda que se opte pelo tratamento com estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas do receptor da angiotensina II, devido aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios. A utilização de AINE deve ser muito criteriosa e os corticóides deverão ser usados nas menores doses possíveis, durante o menor tempo necessário. É ainda recomendada a cessação tabágica.



No estudo que agora se desenvolveu, fez-se uma análise descritiva de uma amostra de 45 doentes com AR (31% do sexo masculino). Todos os doentes preenchiam os critérios para a Classificação da Artrite Reumatóide (ACR, 1987), sendo que 43% apresentaram factor reumatóide positivo. Contudo, a especificidade deste auto-anticorpo é questionável visto que poderá estar presente noutras condições auto-imunes, na hepatite crónica activa, noutras infecções crónicas ou em indivíduos saudáveis de idade avançada. (42) Em relação ao anti-CCP, mais específico, este encontrava-se elevado em 65% dos doentes, enquanto que a PCR estava elevada em 30% e a VS em 21%. Relativamente às manifestações clínicas de doença cardiovascular, houve referências a dor pré-cordial, em 7 doentes e o fenómeno de Raynaud foi descrito em 6 doentes. Importa também dizer que, em relação aos factores de risco cardiovasculares, a prevalência de diabéticos foi de 13% (6 doentes) e de hipertensão arterial foi de 49% (22 doentes). Identificaram-se ainda 15 doentes (35%) com hipercolesterolemia, 1 doente fumador e 11 ex-fumadores. De referir que a prevalência dos factores de risco clássicos (diabetes mellitus, HTA, hipercolesterolemia, tabagismo) encontrados é sobreponível à existente na população geral.

Quanto à avaliação do risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos – SCORE, 18 doentes apresentavam um risco $\leq 1\%$, 13 doentes tinham um risco compreendido entre 2% e 4%, e 13 doentes tinham um risco $\geq 5\%$. Os doentes que tinham história de AVC, EAM, angioplastia coronária, cirurgia de revascularização miocárdica e/ou possuem doença arterial periférica, foram contabilizados no grupo de doentes com elevado risco. Salienta-se, portanto, o



grande número de doentes com elevado risco de sofrerem doença cardiovascular fatal aos 10 anos.

Quanto aos medicamentos usados pelos doentes, é de salientar a percentagem importante de doentes a usar IECA/ARA II (42%) e estatinas (22%), dado o relevante efeito anti-inflamatório destes fármacos, que os torna recomendáveis. (4) Por outro lado, sabendo do cuidado necessário na prescrição de AINE (4), 49% dos doentes faz uso destes fármacos. De referir ainda que 91% dos doentes está medicado com corticóides. Por outro lado, tendo em consideração o risco cardiovascular mais elevado em indivíduos com doença coronária e com disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, e que possuem uma frequência cardíaca (FC) em repouso igual ou superior a 70 bpm (10), observou-se que 50% dos doentes tinham uma $FC \geq 70$ bpm. Verificaram-se ainda 10 bloqueios. Dos bloqueios fasciculares, prefazendo um total de oito, 3 eram hemi-bloqueios anteriores esquerdos, 2 eram bloqueios completos do ramo esquerdo, 1 era bloqueio completo de ramo direito e 2 eram bloqueios incompletos do ramo direito. Observaram-se ainda 2 bloqueios aurículo-ventriculares de grau 1. Estudos indicam que os defeitos de condução mais frequentes em doentes com AR são os bloqueios aurículo-ventriculares e os bloqueios de ramo direito (43).

Em relação ao ecocardiograma, encontraram-se 6 dilatações da aurícula esquerda, 4 doentes com espessamento do septo interventricular, 3 doentes com diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo aumentado, 2 casos em que a fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo era patológica. No tocante às



valvulopatias, é de salientar que 45% dos doentes apresentava insuficiência tricúspide, 42% tinha insuficiência mitral e 18% possuía insuficiência aórtica. Depois de calculado o índice tornozelo-braço, verificou-se que 16% dos doentes apresentavam doença arterial periférica. Sobressai ainda o facto desta doença ter surgido mais em mulheres jovens.

Relativamente à doença aterosclerótica estabelecida, foi documentada em 24% dos doentes, percentagem esta que é muito superior ao da população geral. Houve 2 doentes que tinham doença aterosclerótica em 2 territórios vasculares (coronário e periférico), o que lhes confere um prognóstico agravado.

Testaram-se várias correlações e verificou-se associação entre a actividade da doença e um menor tamanho da aurícula esquerda. Também se obteve que quanto maior foi o tempo decorrido desde o diagnóstico, os doentes apresentaram níveis de colesterol LDL mais baixo e menos insuficiência aórtica. Este facto poderá ser explicado com base no pressuposto de que, depois diagnosticada a AR, só alguns anos mais tarde é que se conseguirá controlar de forma mais assertiva um conjunto de factores de risco cardiovascular. Por sua vez, os doentes com anti-CCP positivo apresentaram uma aurícula esquerda maior e um SCORE mais baixo. Em relação ao SCORE, parece que o anti-CCP positivo será algo protector. Quanto à PCR, quando esta está elevada, existem níveis mais baixos de triglicéridos, dado este que sugere também alguma protecção, relativamente aos triglicéridos. Por outro lado, quando a PCR está elevada, há mais doença aterosclerótica, dado este que esta de acordo com o que seria de esperar. Verificou-se ainda que os



doentes com VS elevada tinham uma frequência cardíaca mais alta, que se constitui como um factor de risco cardiovascular.

Encontraram-se ainda algumas correlações com forte tendência para a significância. Salienta-se que haverá mais doentes com doença activa do sexo feminino e que, quanto mais tempo decorrido desde o diagnóstico, haverá uma menor fracção de encurtamento do ventrículo esquerdo, que poderá estar relacionada com uma eventual sobrecarga de pressão ou de volume ou com miocardiopatia. Outro dado curioso prende-se com o facto de quanto mais foi tempo decorrido desde o diagnóstico, menos valvulopatia se encontra. Poderá, neste caso, ter alguma influência o efeito do tratamento. Quando o anti-CCP é positivo, parece que o nível de triglicéridos é mais baixo, o colesterol mais alto e existem menos bloqueios aurículo-ventriculares. Um dado curioso tem a ver com a PCR elevada, que parece, por um lado, relacionar-se com menos dor pré-cordial e, por outro, com mais bloqueios de ramo esquerdo.

Outras correlações com menor tendência para a significância foram realizadas. Desta forma, os indivíduos com doença activa apresentam mais fenómenos de Raynaud, terão realizado menos angioplastias coronárias, terão menos bloqueios completos de ramo esquerdo, mais valvulopatias, e colesterol total e colesterol LDL mais elevados. Os doentes a quem foi diagnosticada a AR há mais tempo terão menores níveis de colesterol total e mais alterações da condução intraventricular. Quando o anti-CCP é positivo, os doentes estarão menos sujeitos a angioplastia coronária, não terão menos HTA, terão um maior diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, terão uma PCR elevada e



apresentarão mais valvulopatia. Quando a PCR está elevada, haverá mais doença arterial obstrutiva periférica e menor consumo de AINE. Quando a VS está elevada, haverá mais derrame pericárdico, terá decorrido menos tempo desde o diagnóstico, haverá mais fenómeno de Raynaud e mais doença arterial obstrutiva periférica.



LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra poderá ter tido influência no facto de muitas das tentativas de correlação não terem sido estatisticamente significativas, tendo em conta um nível de significância de 5%.

Por outro lado, pelo facto de ser um estudo observacional descritivo, significa que se baseou em registos obtidos dos processos clínicos, nos quais poderá ter existido alguma falta de informação, orientada para o âmbito do risco cardiovascular. Também alguma informação clínica poderá ter um carácter subjectivo, nomeadamente aquela que tem a ver com a percepção que o doente tem.

Outra limitação poderá relacionar-se com a interferência entre os vários parâmetros testados, e que poderão ter alguma relação entre si.

O facto dos registos apresentarem informações de ecocardiogramas transtorácicos (ETT), em detrimento de ecocardiogramas transesofágicos (ETE), será também uma limitação, visto que o ETT é menos preciso que o ETE.



CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objectivo estudar e caracterizar o envolvimento cardíaco, em doentes com AR, nomeadamente em relação a alterações cardíacas morfo-funcionais, a alterações da condução e à presença de doença arterial obstrutiva. Procurou-se ainda relacionar tudo isto com os factores de risco cardiovascular que, segundo os estudos, não explicam, por si só, o facto da AR possuir uma taxa de mortalidade de etiologia cardiovascular elevada, em comparação com a população geral. Trata-se, portanto, de uma doença à qual deverá ser prestada a devida atenção pelos clínicos.

Como dados mais relevantes do estudo pôde concluir-se que doentes com PCR elevada têm níveis mais baixos de triglicéridos e mais doença aterosclerótica estabelecida; doentes com VS elevada possuem frequência cardíaca mais alta.

É de referir que 56% dos indivíduos possuíam a doença activa (de acordo com o DAS 28) e 50% tinha frequência cardíaca igual ou superior a 70 bpm. Quanto ao SCORE, destaca-se que 13 doentes possuíam elevado risco de doença cardiovascular fatal aos 10 anos. Registaram-se 8 bloqueios fasciculares e, quanto às insuficiências valvulares, a válvula tricúspide foi a mais afectada, logo seguida pela mitral. Por fim, 16% dos doentes tinha doença arterial obstrutiva periférica, sendo estes principalmente mulheres jovens. 24% dos doentes apresentavam doença aterosclerótica estabelecida, percentagem esta



muito superior à da população geral, e 2 doentes possuíam-na em 2 territórios vasculares, conferindo-lhes um prognóstico agravado.

Terá todo o interesse a realização de estudos complementares, e que envolvam amostras maiores de doentes com AR, para uma mais clara caracterização do envolvimento cardiovascular.

Tendo por base as recomendações para controlo do risco cardiovascular em pacientes com AR, será importante que estas sejam devidamente valorizadas e aplicadas, para se chegar ao diagnóstico de eventuais complicações da doença o mais precocemente possível.



BIBLIOGRAFIA

- (1) Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Therneau TM, Jacobsen SJ, 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 Rheum* 2005 Oct;52(10):3039-44.
- (2) Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. *KELLEY'S Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2008.
- (3) del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001 Dec;44(12):2737-45.
- (4) Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* Feb;69(2):325-31.
- (5) Beckhauser AP, Vallin L, Burkievcz CJ, Perreto S, Silva MB, Skare TL. Valvular involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2009 Jan-Mar;34(1):52-6.
- (6) Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005 Mar;52(3):722-32.
- (7) Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005 Oct;52(10):3045-53.
- (8) Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):402-11.
- (9) Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005 Feb;52(2):412-20.



(10) Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*2009 Feb 21;373(9664):659-72.

(11) Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem*2006 Oct;39(10):961-5.

(12) van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*2008 Nov;1143:268-85.

(13) Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* Apr;9(6):414-8.

(14) Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*2007 Jan;66(1):70-5.

(15) Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*2006 Nov;33(11):2167-72.

(16) Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*2006 Nov;33(11):2167-72.

(17) Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Ollier WE, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*2004 Feb;33(4):231-8.

(18) 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 Aug;63(8):952-5.

(19) Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*2006 Dec;65(12):1608-12.

(20) Meune C, et al. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*2010 Mar.



- (21) Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008 Jan;67(1):64-9.
- (22) Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Gingham C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur J Intern Med* 2009 Jul;20(4):348-54.
- (23) Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* Jan;69 Suppl 1:i61-4.
- (24) Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, Barthelemy B, Rat AC, Boissier MC. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001 Apr;45(2):129-35.
- (25) Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005 Nov;64(11):1595-601.
- (26) 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 Aug;63(8):952-5.
- (27) Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, Saratzis A, Nightingale P, Erb N, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006 Mar;65(3):348-53.
- (28) Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A, Paoletti V, Labbadia G, Coppotelli L, et al. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation By echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000 Mar;59(3):227-9.
- (29) Herbrig K, Haensel S, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Passauer J. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis* 2006 Feb;65(2):157-63.
- (30) Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, Paget SA, Schwartz JE, Lockshin MD, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* 2009 Jan;60(1):22-9.
- (31) Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000 Feb;59(2):149-51.



- (32) Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, Gay S, Forster A, Neidhart M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008 Apr 29;117(17):2262-9.
- (33) Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, Bayturan O, Bayindir P, Taneli F, et al. Effects of Angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 Nov;32(11):2095-101.
- (34) Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, et al. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2007 May;34(5):964-8.
- (35) Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007 Aug 28;50(9):852-8.
- (36) Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004 Jan;63(1):31-5.
- (37) Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004 Nov;50(11):3450-7.
- (38) Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009 Apr;68(4):460-9.
- (39) van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009 Sep;68(9):1395-400.
- (40) Panoulas VF, Douglas KM, Millionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Sep;46(9):1477-82.
- (41) Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008 Apr 1;51(13):1292-8.
- (42) Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Rev* 2009 Jan;8(3):233-7.



(43) Eisen A, Arnson Y, Dvovich Z, Hadary R, Amital H. Arrhythmias and conduction defects in rheumatological diseases--a comprehensive review. *Semin Arthritis Rheum*2009 Dec;39(3):145-56.

(44) Niewold TB, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM*2007 Apr;100(4):193-201.



ANEXO I