

O reumatologista revisita a:

Doença arterial coronariana na artrite reumatóide: diagnóstico e implicações terapêuticas

INTRODUÇÃO

A prevalência da doença aterosclerótica arterial coronariana (DAC) é aumentada em pacientes com doenças inflamatórias crônicas do tecido conjuntivo, principalmente naqueles com lúpus eritematoso ou com artrite reumatóide (AR). Este tópico de revisão apresenta algumas das implicações do diagnóstico e da terapêutica relacionadas à DAC em pacientes com AR.

Outras manifestações cardíacas da AR incluem pericardite, miocardite, bloqueio atrioventricular, regurgitação valvular, eventos embólicos e nódulos reumatóides.

EPIDEMIOLOGIA, PATOGÊNESE E FATORES DE RISCO

O que segue é um sumário breve da epidemiologia, patogênese e fatores de risco relacionados a DAC na AR:

- Comparado a população em geral há um aumento na incidência de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e morte cardíaca em pacientes com AR. Esse aumento de risco é mediado pela presença tanto dos fatores de risco tradicionais quanto pelos fatores presentes exclusivamente associados as injúrias inflamatórias;
- Inflamação crônica na AR pode aumentar o desenvolvimento de aterosclerose. Isso pode ser o resultado do efeito de citocinas, complexos imunes, níveis elevados de proteína C-reativa, disfunção endotelial ou, raramente, de vasculite coronariana;
- O uso de fármacos antiinflamatórios, tais como glicocorticóides, drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINES) e inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2), pode ter um papel na aterosclerose e na trombose coronariana.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas da DAC sintomática nos pacientes com AR são tipicamente similares àqueles sem AR. Entretanto, uma grande proporção de pacientes apre-

Edward D. Harris Jr.

Peter H. Schur

Heidi M. Connolly

Uptodate in Rheumatology, 2006 (www.uptodate.com).

Versão: Daniel Brito de Araújo*

**Médico residente (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira".*

senta mais DAC clinicamente silenciosa que pacientes demograficamente similares da população em geral⁽¹⁾. Pacientes com AR também apresentam menos dor torácica que aqueles sem AR durante um evento coronariano agudo⁽²⁾.

É incerto por que pacientes com AR e DAC têm menor probabilidade de relatar dor torácica antes ou durante um evento cardiovascular. Possíveis explicações são que pacientes com artrite em atividade ou aqueles com danos articulares estruturais são fisicamente menos ativos e, por isso, são menos propensos a exigir uma maior demanda do miocárdio, produzindo angina ou que o uso de AINES, corticóide ou DMARDS (drogas modificadoras da AR) altera a percepção dolorosa.

A avaliação diagnóstica da DAC é similar em pacientes com e sem AR. Em decorrência da incidência aumentada de DAC nesta população de pacientes, sugerimos a realização anual de história, exame físico e eletrocardiograma em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. Deve haver um limiar menor para que sejam realizados testes de estresse físico ou farmacológico nos pacientes com sintomas ou achados eletrocardiográficos sugestivos de DAC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de dor torácica na população em geral é amplo, entretanto há algumas causas de dor torácica, que não a isquêmica, que são relativamente exclusivas de pacientes com AR. Estas incluem as seguintes:

- **Artrite da articulação esternoclavicular** - o envolvimento doloroso da articulação esternoclavicular com hipersensibilidade local pode ocorrer em cerca de 7% dos pacientes com artrite reumatóide generalizada. Raramente o envolvimento da articulação esternoclavicular é a manifestação inicial da AR. Uma vez considerada, realizar o diagnóstico normalmente não é difícil, já que a sensibilidade de um ponto fala a favor de inflamação local;
- **Pericardite** - pericardite dolorosa aguda ocorre em menos de 10% dos pacientes com AR durante toda a vida. Visto que pequenas efusões pericárdicas são relativamente comuns em pacientes sem sintomas de pericardite, deve-se ter cuidado ao atribuir a pericardite com causa da dor torácica baseado somente nos achados ecocardiográficos de uma efusão. Os principais achados clínicos de uma pericardite aguda são dor torácica, fricção pericárdica e o achado eletrocardiográfico clássico do seguimento ST em “sela ou côncavo”;
- **Herpes zoster** - há uma maior predisposição ao herpes zoster em pacientes com AR recebendo terapia imunossupressora, tais como azatioprina, ciclosporina, ou altas doses de corticóides. É caracterizado por erupção vesicular dolorosa, unilateral, restrita a uma distribuição que respeita o dermatomo. O diagnóstico pode ser dificultado pela aparência do rash.
- **Hipertensão pulmonar** - dor torácica aos esforços indistinguível daquela da angina pectoris pode ser uma manifestação da hipertensão pulmonar, uma complicação reconhecida da doença pulmonar intersticial que ocorre em alguns pacientes com AR. Evidência clínica sugerindo disfunção de ventrículo direito, tal como dilatação da artéria pulmonar na radiografia de tórax e os achados ecocardiográficos característicos podem ajudar a distinguir estas duas desordens;
- **Dissecção ou ruptura de aneurisma de aorta torácica** - aneurisma de aorta torácica com resultado de aortite é uma complicação rara, porém reconhecida da AR. Dissecção ou ruptura da aorta torácica pode causar dor torácica que mimetiza infarto do miocárdio. Uma dor referida como “rasgada”, associada a dor lombar, déficits de pulso ou uma diferença na pressão entre os membros de mais de 10mmHg é sugestivo de dissecção aórtica. Um estudo de imagem como a ultra-sonografia, angiorressonância, TC com contraste intravenoso ou aortografia contrastada convencional é necessária para confirmar o diagnóstico.

PREVENÇÃO

A prevenção (seja primária ou secundária) e o tratamento da DAC são, geralmente, similares em pacientes com ou sem AR. Algumas características que são relativamente únicas a pacientes com AR incluem as seguintes:

- Benefícios e efeitos adversos dos corticóides e outras terapias da AR;
- Conseqüências relacionadas ao uso de AINES “não aspirínicos ou não salicílicos”, doses baixas de aspirina e/ou inibidores eletivos da COX-2;
- Efeitos da inflamação sistêmica na DAC.

Prevenção geral

A estratégia da prevenção primária em identificar fatores de risco para DAC modificáveis e empregar intervenções como suspensão do fumo, diminuição dos níveis lipídicos, uma dieta saudável, exercícios moderados e controle dos níveis pressóricos é largamente recomendada a população em geral para a redução de risco de eventos cardiovasculares e morte cardíaca. Eles devem também ser empregados em pacientes com AR.

Fatores de risco modificáveis em pacientes com AR apresentam algumas características específicas discutidas a seguir:

- **Uso de corticóides** - o uso terapêutico de doses supra-fisiológicas de corticóides pode estar associada com aumento das taxas de infarto do miocárdio, AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas. Acredita-se que o efeito dos corticóides na doença vascular aterosclerótica é mediado, pelo menos em parte, por níveis elevados de lipoproteínas. Tais efeitos adversos da terapia crônica com corticóides, incluindo dislipidemia, são tipicamente vistas em doses iguais ou maiores a 10 mg/dia. Quando a terapia crônica é necessária é, então, prudente diminuir a dose de corticóide para a menor dose efetiva possível, usualmente entre 5 e 10 mg/dia de prednisona ou equivalente, baseado na atividade da doença.
- Diminuição dos níveis lipídicos - a diminuição dos níveis lipídicos, inicialmente com estatinas, é uma estratégia efetiva como prevenção primária para doença cardiovascular na população em geral com níveis lipídicos elevados. Existe uma falta de informações no que diz respeito à eficácia e segurança das estatinas em pacientes com AR. No único estudo prospectivo placebo-controlado, 116 pacientes com AR ativa (níveis médios de LDL de aproximadamente 125 mg/dL) foram randomizados para receber placebo ou atorvastatina (40 mg/dia)⁽³⁾. Comparado com placebo, a terapia ativa diminuiu significativamente os níveis de

colesterol LDL (diminuição de 54 mg/dL). Além disso, a atorvastatina resultou em diminuição significativa nos níveis de proteína C-reativa e na velocidade de hemossedimentação, assim como nos índices de atividade. A droga foi bem tolerada.

Como mencionado previamente, o efeito cardiovascular adverso dos corticóides é mediado, pelo menos em parte, por níveis elevados de lipoproteínas. Dessa forma os corticóides devem ser administrados na menor dose efetiva possível.

Melhora da AR durante a administração de DMARD também pode resultar em benefício no perfil lipídico. Isso é ilustrado em um estudo prospectivo com 42 pacientes com AR ativa⁽⁴⁾. Entre 27 pacientes que tiveram uma resposta ACR 20 ao tratamento, houve um aumento nos níveis médios do HDL sérico (21%); em contraste, os níveis de HDL estavam inalterados naqueles em que a artrite não respondeu ao tratamento. O uso de corticóide não explica as diferenças nos níveis do HDL sérico entre os dois grupos. Mesmo como um fator de risco emergente para DAC, a AR ainda não é considerada nas recomendações para diminuição dos níveis lipídicos como estratégia de prevenção para doença cardiovascular. Os autores diferem na forma como usam estatinas na prevenção da doença cardiovascular nos pacientes com AR que não estão no limiar para início da terapia antilipêmica:

- Um autor (EDH) sugere que as estatinas devem ser usadas em todos os pacientes com AR gravemente ativa desde que não contra-indicada. Isso é baseado no benefício observado com as estatinas, que é independente dos níveis iniciais de LDL colesterol em pacientes sem AR com alto risco para doença cardíaca;
- Outro autor (PHS) sugere não iniciar estatinas com prevenção primária da DAC em pacientes com AR a menos que estejam indicadas com base na presença de dislipidemia ou na presença de múltiplos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular. Esta atitude reflete a preocupação de que o risco de doença cardiovascular em pacientes com AR pode não ser favoravelmente afetado pela terapia com estatinas, posicionando-se em relação ao custo, inconveniência e risco de efeitos adversos.

Nossa discordância em relação ao uso de estatinas na prevenção primária da doença cardiovascular em pacientes com AR enfatiza a necessidade de estudos clínicos com as estatinas para esse propósito nessa população de pacientes.

- **Controle da pressão sanguínea** - a pressão sanguínea pode ser aumentada discretamente pelo uso de

AINEs e inibidores seletivos da COX-2. Sendo assim, naqueles em que esses agentes são necessários, deve-se monitorizar os níveis pressóricos antes e após início dos AINEs ou inibidores seletivos da COX-2, com início ou ajuste da terapia anti-hipertensiva para manter níveis ótimos de controle pressórico, o que é sugerido como um meio de diminuir o risco de doença cardiovascular.

- **Exercício** - pode ser difícil ou impossível para pacientes com AR e sinovite ativa ou danos estruturais das articulações das extremidades inferiores, realizarem quantidades adequadas de exercícios aeróbicos. Programas de exercícios devem ser prescritos por um fisioterapeuta e adaptado para cada paciente de acordo com a severidade da doença, tipo constitucional e nível de atividade prévio. Exercícios com levantamento de peso excessivo podem não ser apropriado para pacientes com dano estrutural preexistente das extremidades inferiores. Exercícios menos intensos ou com sem levantamento de peso são alternativas para esses pacientes.

Inibidores seletivos da COX-2

Como discutido em detalhes em outros lugares, os inibidores seletivos da COX-2 parecem ter um risco cardiovascular potencial. Por isso, esses agentes devem ser evitados no paciente com AR que não está em risco de lesão gastrointestinal.

Comparativamente, ainda não está clara qual a melhor conduta no paciente com AR em alto risco para evento gastrointestinal (ie, aquele que tem um ou mais fatores de risco para desenvolver úlcera gastroduodenal e complicações associadas aos AINEs).

Tópicos específicos incluem a presença ou ausência de doença cardiovascular, o risco específico para lesão gastroduodenal e/ou a necessidade de anticoagulação prolongada. Entre os pacientes com AR e doença cardiovascular, nossa conduta é a que se segue:

- Evitamos o uso de inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com risco médio para úlcera gastrointestinal;
- Usamos um AINE não seletivo (ex.: naproxeno) e um inibidor da bomba de prótons (ex.: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol) em pacientes com risco aumentado para complicações gastrointestinais da terapia com AINEs (ex.: em decorrência de uma história prévia de doença ulcerosa, sangramento gastrointestinal ou idade avançada);
- Sugerimos o uso de celecoxib na menor dose efetiva para pacientes com DAC recebendo anticoagulação com warfarin ou outro antagonista da vitamina K já que têm um risco inaceitável de sangramento associ-

ado ao uso de AINEs não seletivos. Uma conduta alternativa para tais pacientes é o uso de corticóide na menor dose efetiva possível em vez de usar um inibidor seletivo da COX-2. Uma conduta semelhante é indicada naqueles recebendo o antiagregante plaquetário clopidogrel.

Aspirina em baixa dose

Baixas doses de aspirina é a base da prevenção da recorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com o diagnóstico estabelecido de doença cardíaca coronariana e em alguns pacientes com doença isquêmica cardiovascular. Aspirina também pode ter um papel na prevenção primária da doença cardíaca coronariana.

Entre os pacientes com AR, o uso de doses baixas de aspirina na prevenção primária ou secundária da DAC pode ser complicado pelo seguinte:

- AINEs “não salicílicos” não seletivos podem interferir com os efeitos benéficos de doses baixas de aspirina quando usados na prevenção da DAC;
- Os agentes COX-2 seletivos parecem não interferir com o efeito antiplaquetário da aspirina. Entretanto, como observado anteriormente, preocupação a respeito da segurança cardiovascular dessa classe de drogas sugere que eles devem ser deliberadamente evitados, em pacientes com AR e com fatores de risco para DAC.

Se baixas doses de aspirina diminuem ou não o risco cardiovascular em pacientes que usam agentes COX-2 seletivos é incerto. Dados limitados de estudos clínicos de dois inibidores da COX-2, rofecoxib (subseqüentemente retirado do mercado) e lumiracoxib, sugerem que o uso concomitante de baixa dose de aspirina pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares.

Controle da inflamação devido a AR

Embora a hipótese ainda não tenha sido adequadamente testada em um estudo prospectivo, dados observacionais sugerem que o controle rígido da inflamação na AR pelo uso de terapia que diminui efetivamente a inflamação sinovial pode reduzir o desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular.

- Um estudo de coorte com 1.240 pacientes com AR em um centro na América do Norte levantou a questão de um possível benefício na sobrevivência entre aqueles tratados com metotrexate⁽⁶⁾. Após ajuste para possíveis fatores de confusão, a razão de risco para morte em decorrência de doença cardiovascular entre os pacientes tratados com metotrexate foi significativamente menor que naqueles que não o receberam (razão de risco, 0,3, 95% CI 0,2-0,7).
- Efeitos benéficos potenciais dos anti-TNF na doença

cardiovascular aterosclerótica foram notados em um estudo retrospectivo com 983 pacientes suecos com AR que receberam um agente anti-TNF quando comparados com pacientes não tratados com uma dessas drogas⁽⁷⁾. Após controle para idade, sexo e incapacidades, a incidência de novos eventos cardiovasculares para pacientes tratados com anti-TNF e para aqueles não tratados foi de, respectivamente, 1,4 e 3,5 por 100 pacientes/ano, com um risco relativo ajustado de 0,46 (95% CI 0,25-0,85). Entretanto, as drogas anti-TNF podem ser nocivas para alguns pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave preexistente, por isso considerações a respeito da função cardíaca é essencial antes de utilizar estas drogas.

O efeito benéfico potencial do tratamento da inflamação articular com os DMARDS ou terapias anticitocinas é um fator adicional que favorece esforços agressivos no controle da sinovite.

TRATAMENTO DA ANGINA E DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

O manejo médico dos pacientes com AR e angina e/ou síndrome coronariana aguda (SCA) não é diferente daqueles sem AR.

Entretanto, pacientes com AR que apresentam SCA podem ter um pior desfecho que outros pacientes. Como exemplo, em um estudo retrospectivo de 40 pacientes com AR e 40 controles pareados para sexo e idade, todos com SCA, a morte por causa cardiovascular foi significativamente mais provável naqueles pacientes com AR (40% versus 15%), assim como a morte por todas as causas (47% versus 25%)⁽²⁾.

Fatos relacionadas ao uso de inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com doença cardiovascular e interferência de alguns AINEs não seletivos (ex.: ibuprofeno) com o efeito benéfico da aspirina foram descritos acima.

Entre aqueles que podem requerer cirurgia existem características únicas ao paciente com AR que devem ser discutidas. Entre elas se incluem a instabilidade da coluna cervical e o manejo com drogas anti-reumáticas.

PROGNÓSTICO

A doença cardiovascular tem uma grande contribuição no risco aumentado de morte prematura em pacientes com AR.

Preditores de mortalidade por doença cardiovascular

A magnitude da resposta à inflamação das proteínas de fase aguda, particularmente a VHS e a concentração

da proteína C-reativa (PCR) pode ser preditor do risco de morte decorrente da doença cardiovascular.

- Um estudo avaliou a relação entre fatores de risco tradicionais e não tradicionais e morte cardiovascular em uma coorte de 603 pacientes com AR seguidos por um período médio de 15 anos⁽⁸⁾. Quando corrigidos para outros fatores de risco para morte por doença cardiovascular, pacientes com pelo menos três medidas da VHS maior ou igual a 60 mm/h tinham duas vezes mais chances de morrer por doença cardiovascular do que outros pacientes com AR (risco relativo 2,03, 95% CI 1,45-2,83).
- Um segundo estudo de 506 pacientes com diagnóstico recente de poliartrite inflamatória (metade com AR) encontrou que níveis elevados da PCR no momento do diagnóstico era um fator de risco independente para morte cardiovascular⁽⁹⁾. Após ajuste para outros fatores de risco, um nível de PCR maior ou igual a 5 mg/L foi associado com um aumento do risco de morte por doença cardiovascular (risco relativo 3,3, 95% CI 1,4-7,6).

Embora uma PCR elevada seja reconhecida como um fator de risco para DAC na população em geral, limites menores dos níveis são usados naqueles sem um diagnóstico estabelecido de doença inflamatória.

SUMÁRIO E RECOMENDAÇÕES

- Apesar de um aumento na incidência de eventos cardíacos isquêmicos em pacientes com AR, a prevalência de angina *pectoris* em pacientes com AR é menor que na população em geral. A parte desse fato, as manifestações clínicas e o diagnóstico de DAC são similares em pacientes com e sem AR.
- Para pacientes com AR maiores de 50 anos, sugerimos a realização anual de história, exame físico e eletrocardiograma para periodicamente avaliar a presença de DAC assintomática ou evidência eletrocardiográfica de infarto silencioso do miocárdio. Estresse físico ou farmacológico é sugerido para aqueles sintomáticos (ex.: angina, dor torácica atípica, dispnéia aos exercícios) ou achado eletrocardiográficos sugestivo de DAC.
- Assim, na população em geral, o diagnóstico diferencial de dor torácica em pacientes com AR é amplo. Algumas desordens que podem ser de particular interesse são: dor da parede torácica, pericardite, Herpes zoster, hipertensão pulmonar e aneurisma de aorta torácica.
- O risco de aterosclerose associada ao uso de corticóide pode ser minimizado pelo uso da menor dose efetiva, durante o menor tempo possível.

- Em pacientes com AR e DAC conhecida que possuam um risco intermediário de sangramento gastrointestinal, sugerimos o uso de AINEs não seletivos preferencialmente em vez dos inibidores seletivos da COX-2 (Grau 2B).
- Em pacientes com AR e DAC conhecida que apresentem um risco aumentado de toxicidade gastroduodenal (ex.: úlcera, sangramento, perfuração) e que necessitem de um agente antiinflamatório, sugerimos o uso de um AINE não seletivo (ex.: naproxeno) e um inibidor da bomba de prótons (ex.: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol) em vez dos inibidores seletivos da COX-2 (Grau 1B).
- Para pacientes com AR e DAC que estejam recebendo anticoagulação com um antagonista da vitamina K (ex.: warfarin), para quem o uso de um AINE não seletivo está associado a um risco elevado de sangramento, sugerimos o uso da menor dose efetiva de celecoxib (Grau 2C). Uma alternativa aos inibidores seletivos da COX-2 é o uso, nessas condições, da menor dose efetiva possível de corticóide.
- Baixas doses de aspirina podem interagir com outras drogas antiinflamatórias. AINEs não seletivos não aspirínicos podem interferir com os efeitos antiplaquetários da aspirina. Quando doses baixas de aspirina e agentes COX-2 seletivos são usados conjuntamente, a incidência de eventos gastrointestinais é similar aquela dos pacientes tratados com um AINE não seletivo.
- Embora a hipótese não tenha sido testada adequadamente em um estudo prospectivo, controle estrito da inflamação decorrente da AR com DMARDs (ex.: metotrexate) e/ou terapia anti-TNF (ex.: infliximab, etanercept ou adalimumab), pode reduzir o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular.
- A terapia com estatinas reduz o risco mesmo em pessoas com os níveis lipídicos normais e pode ter um efeito benéfico nos marcadores inflamatórios da AR (VHS e PCR).
- AR não é, atualmente, considerada em modelos usados para prever o risco de morbidade cardiovascular. Por isso a AR não faz parte das recomendações correntes que especificam a terapia de diminuição dos níveis lipídicos como prevenção primária da DAC. Diferimos em nossas sugestões a respeito do uso estatinas para prevenção da DAC na AR:
 - Um dos autores (EDH) sugere que a estatina seja usada para tratamento de pacientes com AR severamente ativa, preenchendo eles ou não os critérios existentes para diminuição dos níveis lipídicos para prevenção primária (Grau 2B);
 - O outro autor (PHS) sugere não incluir uma estati-

na para prevenção primária da DAC, a menos que indicada com base nos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (Grau 2B).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:348.
3. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:2015.
4. 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.
5. Tannenbaum M, Bombardier C, Davis P, Russel AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006; 33:140.
6. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173.
7. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:1213.
8. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:722.
9. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2293.