



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALISSON ALIEL VIGANO PUGLIESI

O Controle da Doença Articular Está Associado a
Melhores Valores de Contratilidade Miocárdica em
Pacientes com Artrite Reumatoide sem Fatores de
Risco para Aterosclerose?

CAMPINAS, FEVEREIRO DE 2021

O Controle da Doença Articular Está Associado a Melhores Valores de Contratilidade Miocárdica em Pacientes com Artrite Reumatoide?

Alisson Aliel Vigano Pugliesi

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de mestre em ciências na área de clínica médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO ALISSON ALIEL VIGANO PUGLIESI, E
ORIENTADA PELO PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO.

CAMPINAS, 2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P964c Pugliesi, Alisson Aliel Vigano, 1987-
O controle da doença articular está associado a melhores índices de contratilidade miocárdica em pacientes com artrite reumatoide sem fatores de risco para aterosclerose? / Alisson Aliel Vigano Pugliesi. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Manoel Barros Bertolo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artrite reumatoide. 2. Contratilidade miocárdica. 3. Insuficiência cardíaca. I. Bertolo, Manoel Barros, 1955-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Is disease control associated with better myocardial contractility in patients with Rheumatoid Arthritis without risk factors for atherosclerosis?

Palavras-chave em inglês:

Rheumatoid arthritis

Myocardial contractility

Heart failure

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Manoel Barros Bertolo [Orientador]

Rubens Bonfiglioli

Sara Monte Alegre

Data de defesa: 28-04-2021

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0444-738X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3790211508412794>

Banca examinadora da defesa de mestrado

Orientador: Prof. Dr Manoel Barros Bertolo

Membros

1. Prof. Dr Manoel Barros Bertolo (Presidente)
2. Prof. Dr. Rubens Bonfiglioli
3. Profa Dra Sara Monte Alegre

Programa de Pós Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data da Defesa: 28/04/2021

AGRADECIMENTOS

À Leila e Cássio, meus pais, cuja ideia de eu estar fazendo mestrado sempre encheu de orgulho e dos quais sempre tive apoio incondicional;

Ao Leonardo, que me ajudou infinitas vezes com as tabelas e fórmulas do excel e sem o qual não teria terminado nunca;

À Camila, primeira (e principal) revisora de todo o texto;

À Franciely, que tornou a difícil estatística em um processo bem menos complicado;

Ao colega Hugo, incansável na realização dos exames ecocardiográficos e sempre disposto a me explicar os conceitos mais básicos do exame;

Ao Professor José Roberto, um dos mentores do projeto;

Ao meu grande professor e exemplo Dr Manoel Barros Bertolo, orientador desse mestrado e de um tanto de outras coisas na Reumatologia;

Aos pacientes do ambulatório de quinta-feira à tarde, que gentilmente cederam seu tempo em prol dessa pesquisa.

Resumo

Introdução: Pacientes com Artrite Reumatoide (AR) tem duas vezes mais chance de desenvolver Insuficiência Cardíaca (IC) do que a população sem a doença. Presume-se que mecanismos envolvendo aterosclerose, toxicidade direta das vias inflamatórias e até mesmo medicações possam estar envolvidas nesse processo.

Objetivo: Avaliar se há diferença dos valores de global longitudinal strain (GLS) entre dois grupos de pacientes com AR: aqueles com valores do índice de atividade articular CDAI (Clinical Disease Activity Index) compatíveis com remissão ou baixa atividade ($CDAI \leq 10$) e aqueles com moderada ou alta atividade ($CDAI > 10$).

Métodos: De março de 2017 a outubro de 2019, pacientes com AR foram selecionados para realizar ecocardiograma transtorácico pela modalidade speckel tracking para avaliação da GLS. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos e apenas em uso nos últimos 6 meses de medicações sintéticas convencionais. Pacientes com fatores de risco para aterosclerose foram excluídos. Em um subgrupo de pacientes, o ecocardiograma sob estresse físico foi realizado adicionalmente para detectar isquemia coronariana silenciosa. O teste t de student foi usado para realizar a comparação do GLS entre os pacientes em remissão ou baixa atividade ($CDAI \leq 10$) e aqueles com moderada ou alta atividade ($CDAI > 10$). O teste de Pearson foi usado para avaliar a correlação entre os valores de GLS e CDAI de todos os pacientes.

Resultados: 38 pacientes (92.1%) do sexo feminino participaram do estudo. Os valores de GLS de 20 pacientes com valores de $CDAI \leq 10$ (remissão ou baixa atividade) foram comparados com 18 pacientes com $CDAI > 10$ (moderada ou alta atividade). Não foram encontradas diferenças significativas entre os valores de GLS entre esses dois grupos. Também não houve correlação entre os valores de CDAI e GLS. Vinte e sete pacientes também foram avaliados

para a presença de isquemia coronariana através de ecocardiograma sob estresse físico. Desses, comparou-se 12 pacientes com $CDAI \leq 10$ com 15 pacientes com $CDAI > 10$ e, mais uma vez, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Também não houve correlação entre os valores de GLS e CDAI nesse subgrupo.

Conclusão: Os dados desse estudo não suportam a existência de diferença de valores de GLS entre pacientes com AR em Remissão/Baixa Atividade e Moderada/Alta atividade. Embora devido às suas limitações o estudo não permita conclusões definitivas, seus resultados podem servir de base para futuras pesquisas prospectivas e de maior tamanho amostral

Palavras chave: Artrite Reumatoide; Insuficiência Cardíaca ; Contratilidade Miocárdica.

ABSTRACT

Introduction The risk of developing heart failure (HF) is twice as high in the RA population. It is hypothesized that atherosclerosis, medications and a mechanism of cardiotoxicity related to the inflammatory pathways are all involved in this process.

Objective: The main objective is to evaluate if there is a difference between global longitudinal strain (GLS) between two groups of patients with RA: Patients with values of CDAI (Clinical Disease Activity Index) compatible with remission or low disease activity ($\text{CDAI} \leq 10$) and that one with values in high or moderate activity ($\text{CDAI} > 10$).

Methods: From march 2017 to October 2019, RA patients were selected to perform transthoracic speckle tracking echocardiography for GLS evaluation. Patients aged 18-60 years and classified as having RA according to ACR 2010 criteria were included. Patients with diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, smokers, BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, atherosclerotic disease history, and in use of biological medication were excluded. Patients underwent a clinical evaluation in which a single physician measured the CDAI and an echocardiographer blinded to the patient's clinical data assessed the GLS. In a subgroup of patients, a stress echocardiogram was also done to detect ischemic coronary disease. Student's t-test were used to compare patients in remission or low disease activity ($\text{CDAI} \leq 10$) with patients in moderate or high disease activity ($\text{CDAI} > 10$). Pearson test were used to do the correlation between CDAI and GLS values.

Results: Thirty-eight patients (92.1% female) participated in the study. The values of GLS of 20 patients with $\text{CDAI} \leq 10$ (remission or low disease activity) were compared with 18 patients with $\text{CDAI} > 10$ (moderate or high disease activity). No significant difference was found between GLS values between groups. There is also no correlation between CDAI and GLS values. Twenty-

seven patients were evaluated additionally to coronary disease with stress echocardiogram. Of these, a comparison was done between patients with CDAI ≤ 10 and that with CDAI > 10 . Again, no statistical difference was found. There is also no correlation between GLS and CDAI values in this subgroup.

Conclusion: Data from this study do not corroborate a statistical difference of GLS among patients with RA in Remission/Low activity or Moderate/High disease activity. Despite underpowered to solve the question, the results of this study could be used to design a prospective and large study to better evaluate the question.

Key words: Rheumatoid Arthritis; Heart Failure; Myocardial Contraction

Lista de Anexos

Anexo 1: Doença articular avançada em dois pacientes em tratamento de Artrite Reumatoide (fotos)

Anexo 2: Ficha clínica de avaliação dos pacientes com AR realizada durante a pesquisa

Anexo 3: Cálculo do CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Lista de Abreviaturas (por ordem de aparecimento)

AR: Artrite Reumatoide

FR: Fator Reumatoide

Anti CCP: Anti Citrullinated Cyclic Peptide

PAD :Peptidyl Arginine Deiminase

HLA: Human Leukocyte Antigen

PTNP22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)

DNA: Deoxyribonucleic acid

MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença

T2T: Treat to target

DAS28 :Disease Activity Score 28

CDAI: Clinical Disease Activity Index

SDAI: Simplified Disease Activity Index)

IC: Insuficiência Cardíaca

Anti TNF: Inibidores do Fator de Necrose Tumoral

FEVE: A fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GLS: Global Longitudinal Strain, da sigla em inglês

IMC: Índice de Massa Corporal

4C: Strain avaliado sob a visualização nas 4 câmaras;

2C: Strain avaliado sob a visualização nas 2 câmaras;

LAX: Strain avaliado sob o eixo longitudinal

SUMÁRIO

1.Introdução	14
1.1 Artrite Reumatoide – Conceitos Gerais.....	14
1.2 Etiopatogenia da AR.....	15
1.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença.....	16
1.4 Instrumentos para avaliação de atividade de doença articular.....	16
1.5 A doença cardiovascular na AR.....	18
1.6 Artrite Reumatoide e Insuficiência Cardíaca: Aterosclerose, Inflamação ou efeito de medicamentos?.....	19
1.7 Avaliação da função cardíaca pelo método de avaliação do strain miocárdico.....	19
1.8 O método speckle tracking para avaliação do strain miocárdico.....	20
1.9 Estudos prévios de avaliação do strain miocárdico na AR.....	21
2. Objetivos e Hipóteses.....	22
3. Justificativa.....	23
4. Inovação.....	24
5. Materiais e Métodos.....	24
5.1 Desenho do estudo.....	24
5.2 População estudada.....	24
5.2.1 Critérios de inclusão.....	25
5.2.2 Critérios de exclusão.....	25
5.3 Aspectos éticos.....	26
5.4 Avaliação clínica e dor articular.....	26

5.5 Estudo ecocardiográfico.....	27
5.5.1 Dinâmica de realização	27
5.5.2 Estudo convencional.....	28
5.5.3 Estudo bidimensional da deformação miocárdica e índice pós sistólico pelo <i>speckle tracking</i>	28
5.5.4 Ecocardiograma sob estresse físico – método para detecção de isquemia coronariana silenciosa.....	29
5.6 Análise estatística.....	30
5.6.1 Análise descritiva.....	30
5.6.2 Análise inferencial.....	30
6. Resultados.....	30
7. Discussão.....	35
8. Conclusão.....	37
9. Referências Bibliográficas.....	38

1.Introdução

1.1 Artrite Reumatoide – Conceitos Gerais

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, inflamatória e de natureza autoimune. Sua incidência varia de 0.5 a 1%, seu pico de incidência ocorre dos 30 a 50 anos e acomete os sexos numa proporção de 3 mulheres para cada homem.

O envolvimento articular é a marca registrada da doença. Seu início é insidioso e poliarticular, com predileção pelo acometimento de pequenas articulações, principalmente: mãos (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e punhos) e pés.¹

Embora não tenham validação para diagnóstico, os critérios classificatórios de 2010 normalmente são usados para esse fim e refletem a prática reumatológica do diagnóstico da AR. Nele, é obrigatório a presença de ao menos uma sinovite clínica e uma pontuação de ao menos 6 pontos em itens envolvendo articulações acometidas, provas inflamatórias e dois auto anticorpos: Fator Reumatoide (FR) e o Anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti CCP, da sigla em inglês Anti Citrulinated Cyclic Peptide).²

Fator Reumatoide e Anti-CCP são testes laboratoriais com potencial diagnóstico e prognóstico. O Anti- CCP apresenta sensibilidade semelhante ao Fator Reumatoide para diagnóstico, mas maior especificidade para esse fim. Ambos, se presentes em altos títulos, conferem risco de doença articular mais agressiva.³

A doença não tratada, invariavelmente, evolui para deformidade articular dos mais variados graus (anexo 1). O avançar do tratamento nos últimos vinte anos – em especial pelo aparecimento da terapia biológica – e estratégias de tratamento guiado por meta terapêutica revolucionaram a história natural da doença, diminuindo expressivamente sua morbimortalidade.⁴

1.2 Etiopatogenia da AR

A patogênese da AR é complexa, envolvendo múltiplas interações genéticas, ambientais e imunológicas.

Essa cascata de acontecimentos que origina a doença pode iniciar-se com fatores externos, sendo a nicotina e a doença periodontal causada pela bactéria *Porphyromonas gingivalis* os principais fatores de risco ambientais para o desenvolvimento da AR. Ambos causam repetidas ativações da imunidade inata e indução da expressão da enzima PAD (peptidyl arginine deiminase).^{5,6}

A ativação da PAD causa a conversão da arginina em citrulina, em um processo chamado de citrulinização. O fenômeno não é específico da AR, no entanto a capacidade de reconhecer o novo aminoácido (citrulina) como antígeno e a partir do processamento dele gerar auto anticorpos configura um dos gatilhos essenciais para a gênese da doença.⁷

Tem papel fundamental no processo acima descrito uma vasta e em constante descoberta participação genética, seja mediada por genes HLA (especialmente o HLA- DR), não-HLA (PAD e PTPN22) e também elementos da epigenética (metilação de DNA).⁸

A formação do anticorpo isoladamente não é o suficiente para a deflagração do processo inflamatório clínico da AR e provavelmente um segundo insulto é necessário. Os mastócitos são as principais células envolvidas nesse processo, representando uma atuação do sistema imune inato.⁹

Deflagrado os dois estímulos, o aumento do fluxo e extravasamento sanguíneo sinovial permite a chegada do anticorpo previamente sintetizado, assim como o adicional de recrutamento de células inflamatórias e fixação do complemento. A partir disso, sinalização autócrina e parácrina envolvendo citocinas diversas (Fator de Necrose Tumoral, Interleucina 1, Interleucina 6, Interleucina 8, Interleucina 17A, entre outras) permitem a neoangiogênese, invasão sinovial e a instalação do processo articular que leva ao quadro clínico da AR.¹⁰

1.3 Medicamentos Modificadores do Curso de Doença (MMCD)

Diretrizes nacionais e internacionais abordam de forma semelhante as etapas do tratamento da AR.^{11,12}

Após o diagnóstico, recomenda-se o início de corticoterapia em dose baixa e, principalmente, a prescrição de Medicamento Modificador do Curso de Doença (MMCD). O MMCD permite não apenas o controle sintomático, mas também a inibição da progressão da doença articular. Como primeira linha, temos os MMCD sintéticos convencionais, sendo seu principal representante o Metotrexate. As diretrizes nacionais preconizam a tentativa de até dois MMCD sintéticos convencionais (em combinação ou isoladamente) e estima-se que 25-40%¹ dos pacientes conseguirão controlar a doença com essa forma de tratamento. Para aqueles que falham, a segunda linha deve ser acionada, sendo essa composta por MMCD biológicos ou inibidores da Janus Kinase (JAK).

No momento dessa tese, temos 8 medicamentos biológicos - 5 da classe dos Inibidores do fator de necrose tumoral (Anti TNF), 1 inibidor de interleucina-6, 1 inibidor da co-estimulação de linfócitos e 1 depletor de células B - e 3 inibidores da JAK aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para o tratamento da doença no Brasil. Na segunda linha de tratamento, qualquer uma das drogas pode ser utilizada.

Caso haja falha do primeiro biológico ou inibidor da JAK, a terceira linha de tratamento (ou etapas subsequentes, se necessário) constitui na escolha de uma classe ou droga ainda não utilizada previamente.¹²

1.4 Instrumentos para avaliação de atividade de doença articular

Importante ganho no tratamento da AR foi a chamada estratégia Treat to Target (T2T), que trouxe para a reumatologia o conceito consagrado de meta terapêutica já presente e bem sucedida em outras doenças (como Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Dislipidemia).¹³

A estratégia T2T implica em guiar a troca ou manutenção de terapia baseada em um índice objetivo e numérico de atividade de doença capaz de classificar o indivíduo com AR em remissão, baixa atividade, moderada atividade ou alta atividade. De uma maneira geral, considera-se falha terapêutica quando ao término de 6 meses o paciente não atingiu a meta terapêutica estabelecida - que pode ser a remissão ou baixa atividade de doença a depender do contexto clínico e comorbidades. Embora a remissão seja a meta mais apropriada para evitar a progressão articular, a baixa atividade também é considerada meta terapêutica, visto ser comum os efeitos colaterais de terapias imunossupressoras agressivas para se atingir a remissão e havendo benefícios em qualidade de vida e menor progressão nos pacientes tidos como em baixa atividade.¹¹

Três são os índices mais usados para classificar os pacientes nos diferentes estágios de atividade: DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) e SDAI (Simplified Disease Activity Index). Apesar de terem fórmulas de cálculos diferentes, assemelham-se nas variáveis usadas:

- Escala Visual Analógica da dor (escala de 0 a 10) – Necessário apenas para o cálculo do DAS28;
- Avaliação da saúde global (avaliada pelo paciente numa escala de 0 a 10) – Necessário para o SDAI e CDAI;
- Avaliação da saúde global (avaliada pelo médico através de uma escala de 0 a 10) - Necessário para o SDAI e CDAI
- Contagem das articulações dolorosas (28 articulações previamente definidas) - Necessário para todos;
- Contagem das articulações edemaciadas (28 articulações previamente definidas) – Necessário para todos;
- Prova Inflamatória (Velocidade de Hemossedimentação ou proteína C reativa) – Necessário para o SDAI e DAS28.

No anexo 3 e na seção Métodos (Avaliação Clínica e Articular), há o exemplo do cálculo do CDAI (usado para esse estudo).

Para cada um deles, há uma fórmula e diferentes faixas de valores para a classificação, sendo que todos classificam em uma das quatro possibilidades: remissão, baixa atividade, moderada atividade e alta atividade. Na seção Métodos (Avaliação Clínica e Articular) e no anexo 3, constam os valores utilizados para a classificação usados no CDAI (usados para esse estudo).

O DAS 28 foi o mais utilizado por muitos anos, sendo atualmente recomendado sua substituição pelo CDAI e SDAI. Os motivos para essa troca ocorrem porque os dois últimos têm menor impacto do valor laboratorial para o cálculo, melhor associação com progressão radiográfica da doença e permitem comparações mais fidedignas entre as drogas.¹⁴

Pacientes em meta terapêutica evoluem com menos erosão óssea, morbidade e mortalidade. Dessa forma, a realização do índice de atividade – para além de permitir comparações objetivas em ensaios clínicos - tornou-se praxe nas consultas ambulatoriais e importante ferramenta na redução de danos articulares definitivos e melhoria de qualidade de vida.¹⁵

1.5 A doença cardiovascular na AR

Várias são as possibilidades de manifestação cardíacas na AR, podendo essa estar associada à disfunção de qualquer compartimento, seja vaso, valva, pericárdio ou musculatura cardíaca. Essa dissertação, entretanto, focará na doença arterial coronariana e na insuficiência cardíaca, ambas diretamente relacionadas ao experimento que será descrito.

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nos pacientes com AR e estima-se que confira cerca de 50% de risco independente de mortalidade adicional por Insuficiência cardíaca (IC), Infarto agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral quando comparado a população sem doença.¹⁶

Um dos mecanismos propostos para esse aumento é o fenômeno da aterosclerose acelerada. Nele, teoriza-se que a cascata de citocinas inflamatórias atuaria em várias vias pro-aterogênicas, proporcionando: resistência à insulina; dislipidemia; disfunção endotelial e efeito pró oxidativo.¹⁷

A aterosclerose acelerada é capaz de explicar razoavelmente a maior quantidade de eventos cardiovasculares de natureza aterosclerótica presente nesses pacientes. O que não se sabe, entretanto, é até que ponto a aterosclerose acelerada seria responsável unicamente pelos casos de disfunção miocárdica e consequente insuficiência cardíaca ou se haveria outros mecanismos além dela que pudessem explicar o achado.

1.6 Artrite Reumatoide e Insuficiência Cardíaca: Aterosclerose, Inflamação ou efeito de medicamentos?

O risco de desenvolvimento de IC é duas vezes maior na população com AR do que na população sem a doença ¹⁷. Provavelmente há um componente associado à aterosclerose¹⁸, mas é possível que possa também haver uma toxicidade cardíaca relacionada às vias inflamatórias associadas à doença ¹⁹ ou mesmo a algumas drogas usadas no tratamento.

É sabida a importância da inflamação na gênese da IC. Mediadores desse processo são capazes de causar disfunção cardíaca por diversos mecanismos: reduzindo fluxo sanguíneo da musculatura; desacoplando os receptores de adenina ciclase e causando apoptose direta de cardiomiócitos ²⁰. A hipótese é tão forte que já serviu de embasamento para ensaios clínicos que testaram a hipótese de terapias inibitórias de citocinas inflamatórias em desfechos de IC ²¹.

Drogas Anti TNF são amplamente usados na AR e, paradoxalmente ao que se poderia imaginar pelo descrito acima, não são recomendados para pacientes com AR e IC Classe Funcional III ou IV. O motivo para isso foi o reporte de novos casos de IC após o início do uso da medicação. Embora os casos tenham sido relatados em pequena quantidade, a recomendação persiste e representa o questionamento do papel dessas medicações em explicar a maior quantidade de casos de IC observados na AR.²²

1.7 Avaliação da função cardíaca pelo método do Strain Miocárdico

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é o principal marcador ecocardiográfico da função sistólica, sendo sua estimativa uma das principais funções da solicitação do exame na prática clínica. Essa medida, entretanto, apresenta algumas limitações: estimativa indireta; operador dependente; pouca acurácia para detectar alterações subclínicas ou iniciais.

Pra suprir essa necessidade, a avaliação do strain miocárdico longitudinal (Global Longitudinal Strain, da sigla em inglês) ^{23,24} vem ganhando espaço na cardiologia ²⁵ ao mostrar sinais de alterações da contratilidade miocárdica quando o dado da FEVE ainda permanece normal ²⁶. A métrica já é consagrada na avaliação de cardiotoxicidade por quimioterápicos e na indicação cirúrgica de estenose aórtica, exatamente por sua capacidade de detecção de dano inicial. No exemplo da oncologia, avalia-se o GLS antes e após o início da quimioterapia. Se, nesse intervalo de tempo, ocorrer um declínio de 10 a 15% do valor inicial do GLS interrompe-se a terapia por cardiotoxicidade da droga.²⁷

Por essa capacidade de avaliação da disfunção de forma inicial, vem sendo estudado para avaliar a relação entre atividade articular e disfunção miocárdica, em uma tentativa de testar a hipótese de cardiotoxicidade associada à inflamação ou mesmo do impacto do controle articular na função miocárdica.

1.8 O método speckle tracking para avaliação do strain miocárdico

Recomenda-se a realização do método speckle tracking para a avaliação do GLS. Através dessa modalidade, o vídeo de um ciclo cardíaco é analisado por meio de um software específico que permite mapear a movimentação dos pontos brilhantes da imagem 2D e a partir daí construir gráficos correspondentes a movimentação desses elementos.

O conceito do GLS avalia a capacidade de deformidade da musculatura cardíaca, sendo um índice expresso em porcentagem e de forma negativa. Quanto menor o valor, maior a contratilidade miocárdica e melhor a função contrátil. ²⁷

1.9 Estudos prévios de avaliação do strain miocárdico na AR

Poucos foram os estudos avaliando os valores de strain miocárdico em pacientes com AR.

Sítia et.al estudou 20 pacientes saudáveis e os comparou com 22 pacientes com AR. Todos os pacientes com AR apresentavam-se em alta atividade (avaliada pelo DAS 28) e com tempo de duração relativamente curta (dois a três anos de doença). Foram excluídos os pacientes com fatores de risco tradicionais, mas metade dos pacientes com AR usavam Anti TNF. Nesse estudo, foram encontrados piores valores de strain miocárdico nos pacientes com AR.²⁸

Fine NM et al estudaram uma casuística um pouco maior, com 59 pacientes com AR e 59 pacientes sem a doença. Da mesma maneira, encontrou diferença de GLS entre os pacientes com AR e os controles, sendo os valores melhores nos pacientes sem a doença. A ressalva para esse trabalho, entretanto, envolve a ampla diferença de comorbidades presente no grupo com AR, que portava maior número de fumantes, maior IMC, maiores níveis pressóricos e de pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Não houve restrição ao MMCD, com pacientes no grupo AR usando Anti TNF.²⁹

Em ambos os trabalhos acima, não havia sido feita a comparação de função miocárdica entre o grupo de pacientes com AR em diferentes níveis de atividade. Midtgo H³⁰ et al foram os primeiros a fazer isso e no maior estudo até o momento sobre o tema, com 165 pacientes. Três grupos foram comparados: Pacientes com AR em atividade; Pacientes com AR em remissão; Pacientes sem a doença. A definição de atividade ou remissão foi feita pelo SDAI. Não foi encontrado diferença estatística de GLS entre pacientes com AR em atividade ou com AR em remissão quando comparados a pacientes sem a doença. Entretanto, foi encontrado diferença de GLS quando comparado pacientes com AR em atividade versus os pacientes em remissão, sendo os valores melhores em pacientes com a doença controlada. Da mesma maneira que os anteriores, esse estudo considerou pacientes em uso de Anti TNF e não

excluiu fatores de risco tradicionais, tendo a análise multivariada ajustando apenas para idade, sexo e níveis pressóricos.

Naseem et.al ³¹ avaliaram o strain miocárdico de 81 pacientes com doença em atividade e 39 em remissão. Foram comparados também pacientes sem a doença. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com AR e pessoas saudáveis, sendo as últimas com melhores índices de GLS. Também foi encontrado diferença significativa entre os pacientes em remissão e não remissão, com piores valores de GLS no último grupo. Não houve exclusão de pacientes tabagistas ou em uso de biológicos.

Hanvivadhanakul and Buakhamsri ³² publicaram em 2019 um trabalho que estudou 60 pacientes com AR e, por métodos de regressão logística, identificaram valores de DAS28 elevados e maior tempo de doença associados a piores índices de strain miocárdico. A casuística estudada não fazia uso de terapia biológica e foi excluído pacientes portadores de comorbidades classicamente associadas a risco de aterosclerose, com exceção do tabagismo.

A tendência dos trabalhos citados é mostrar piores índices de strain miocárdico em pacientes com AR quando comparados a população sem a doença, assim como talvez uma relação com a atividade. No entanto, os confundidores presentes nesses estudos dificultam a avaliação se essa diferença provém da atividade inflamatória da doença ou se é decorrente dos fatores de risco para aterosclerose ou mesmo do uso de diferentes medicações. Também ainda pouco se avaliou sobre as diferenças de função miocárdica entre diferentes espectros do controle articular.

2. Objetivos e Hipóteses

Nosso objetivo primário é avaliar se há diferença de níveis de Global Longitudinal Strain (GLS) entre pacientes com AR em duas categorias de controle articular: Remissão/Baixa atividade e aqueles com Moderada/Alta atividade de doença.

Demais objetivos:

- Avaliar a diferença acima em um subgrupo de pacientes que foi também submetido a ecocardiograma sob estresse para excluir de forma mais objetiva a presença de um componente de doença aterosclerótica coronária e submetido a mesma comparação.
- Realizar a comparação de pacientes em Remissão/Baixa Atividade e aqueles com Moderada/Alta Atividade também nos valores de Strain individualmente das avaliações de 4 câmeras, 2 câmeras e eixo apical longo
- Correlação dos valores de GLS com CDAI
- Subgrupo

A principal hipótese é a de que existe uma diferença entre atividade de doença e a capacidade de strain miocárdico (principalmente o GLS) entre pacientes em baixa atividade/remissão e aqueles em moderada/alta atividade.

3. Justificativa

O controle da atividade articular através de estratégias guiadas por metas terapêuticas melhora a qualidade de vida e diminui a progressão radiográfica dos pacientes com AR ³³, no entanto seu impacto nas manifestações extra articulares ainda é pouco estudado. Na disfunção miocárdica, como explorado no item anterior, os estudos prévios são escassos e nem todos foram adequadamente avaliados quanto a presença de confundidores relacionados à aterosclerose ou mesmo à possibilidade de toxicidade medicamentosa dos Anti TNF.

Dessa maneira, acreditamos que encontrar uma diferença de valores de strain miocárdico entre grupos em diferentes etapas do controle articular (e minimizados quando ao risco de aterosclerose coronariana), valorizaria também o conceito de meta terapêutica para a doença cardíaca e seria uma

prova de conceito da existência de uma via de disfunção miocárdica mediada por toxicidade das vias inflamatórias no músculo e não mediada por aterosclerose.

4. Inovação

Nosso estudo é o primeiro a estudar a associação de disfunção miocárdica (através do método de strain) e atividade da AR com a seguinte combinação de elementos:

- Sem uso de medicação Anti TNF;
- Exclusão de fatores de risco tradicionais por meio da avaliação clínica;
- Subgrupo avaliado objetivamente para exclusão de aterosclerose; através de ecocardiograma sob estresse físico;
- Uso da ferramenta CDAI como índice de atividade;
- Comparação entre pacientes com baixa atividade ou remissão e aqueles com moderada ou alta atividade – dois espectros terapêuticos mais comuns na prática clínica.

5. Métodos

5.1 Desenho do estudo

Estudo transversal e com amostra de conveniência.

5.2 População estudada

Amostra obtida a partir da população de pacientes em acompanhamento no ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas durante o período de março de 2017 a novembro de 2019.

5.2.1 Critérios de inclusão

- (1) pacientes com idade entre 18 e 65 anos;
- (2) que preenchiam os critérios classificatórios de AR propostos pelo colégio americano de reumatologia em 2010 ²;
- (3) Não estando em uso há pelo menos 6 meses de MMCD biológicos.

5.2.2 Critérios de exclusão

- (1) Diabetes Mellitus (avaliação laboratorial, no mínimo, realizada há um ano);
- (2) Hipertensão Arterial Sistêmica com valores de pressão arterial acima de 140 X 90 mmHg no momento da avaliação clínica;
- (3) Índice de massa corporal (IMC) acima de 35 kg/m²;
- (4) Tabagismo ativo ou prévio;
- (5) Doença arterial coronariana;
- (6) Doença arterial obstrutiva periférica;
- (7) Aterosclerose clínica manifesta previamente através de evento agudo – Acidente vascular Cerebral ou Infarto Agudo do Miocárdio;
- (8) Insuficiência Cardíaca;
- (9) LDL acima de 190 mg/dl ou uso de estatina em alta dose;
- (10) Aqueles que, ao realizarem o ecocardiograma, serem diagnosticados com valvopatia significativas, hipertensão pulmonar, fração de ejeção $\leq 50\%$ ou alteração diastólica;
- (11) Aqueles que apresentaram teste positivo para isquemia e, após avaliação cardiológica e cateterismo cardíaco, tiveram diagnóstico de doença arterial coronariana;
- (12) Diagnóstico prévio de Fibromialgia.

5.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE 6895917.1.0000.5404) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento explicitando as condições do estudo.

Alterações encontradas durante as etapas da pesquisa e que não estavam em devido seguimento foram encaminhadas para a devida avaliação e tratamento médicos.

5.4 Avaliação clínica e da doença articular

Os pacientes foram selecionados durante suas consultas ambulatoriais de rotina. Aceitando a participação, os pacientes foram submetidos a entrevista, aferição de peso, altura, pressão arterial e análise de prontuário direcionadas aos critérios de inclusão e exclusão. Dados objetivos como dosagem de fator reumatoide, Anti CCP, Radiografias de mãos, punhos, pés e ante pés foram avaliados para melhor caracterizar a população estudada em relação a doença de base. O CDAI foi o índice escolhido para a avaliação de atividade articular, uma vez da sua facilidade de aplicação, validade externa e não dependência de provas de atividade inflamatória (comumente presentes, no entanto nem sempre temporalmente próximos a consulta). Essa rotina de avaliação está descrita em pormenores no anexo 2.

O CDAI foi realizado durante toda a pesquisa por um único avaliador e seu cálculo foi baseado na fórmula abaixo:

Número de articulações dolorosas (0 a 28) + Número de articulações edemaciadas (0 a 28) + Avaliação global de saúde feita pelo médico (variação de 0 a 10) + Avaliação global de saúde feita pelo paciente (variação de 0 a 10).

O resultado é a soma simples dos itens acima, utilizando os valores em parênteses.

As 28 articulações utilizadas para o cálculo estão representadas em uma figura disponível no Anexo 3 e tem ampla validação para esse fim. O número de

articulações dolorosas e de articulações edemaciadas representa os valores absolutos a entrarem no cálculo.

Para a “Avaliação Global de saúde feita pelo paciente” perguntou-se ao paciente: “Considerando-se todas as maneiras que a Artrite pode afetar em sua saúde, classifique como você está? “A variação é de 0 (muito bem) até 10 (muito mal). Usa-se o valor absoluto da nota para o cálculo

Para a “Avaliação Global de saúde feita pelo médico”, o avaliador responde e gradua a seguinte pergunta: “Considerando-se todas as maneiras que a Artrite pode afetar a saúde do paciente, como ela está? “. A variação é de 0 (muito bem) até 10 (muito mal)”. Usa-se o valor absoluto da nota para o cálculo.

Após o cálculo do CDAI, o paciente era classificado de acordo com sua pontuação em:

Remissão: Se $CDAI \leq 3$;

Baixa Atividade: Se $CDAI > 3$ e ≤ 10 ;

Moderada Atividade: Se $CDAI > 10$ e $CDAI \leq 22$;

Alta Atividade: Se $CDAI > 22$.

Para títulos de comparação, os pacientes foram agrupados em Remissão/Baixa Atividade ($CDAI \leq 10$) ou Moderada/Alta Atividade ($CDAI > 10$).

5.5 Estudo Ecocardiográfico

5.5.1 Dinâmica de realização

Os exames ecocardiográficos foram programados para serem realizados no mesmo dia da avaliação clínica. Quando isso não era possível, o exame foi realizado com no máximo um mês da avaliação clínica. Os pacientes foram submetidos a realização do ecocardiograma convencional e à modalidade de análise de strain miocárdico (speckle tracking). Os pacientes avaliados após outubro de 2017 também fizeram avaliação com ecocardiografia sob estresse para avaliação objetiva de doença isquêmica coronariana. Os exames de ecocardiografia foram realizados por um único avaliador durante toda a

pesquisa e este desconhecia as características da avaliação clínica do paciente.

Os exames foram realizados no setor de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

5.5.2 Estudo Ecocardiográfico convencional

O estudo foi realizado com equipamento de ecocardiografia Vivid Q, M4S probe, GE Healthcare, WI, USA. As imagens foram obtidas em janelas paraesternal, apical duas e quatro câmeras, apical eixo longo, sincronizadas ao eletrocardiograma. Na aquisição bidimensional foram gravados 03 ciclos cardíacos em apneia expiratória para análise pós processamento em cada plano descrito. As medidas convencionais de dimensões, volumes, velocidades tissulares e transvalvares, fração de ejeção manual e automática foram analisadas conforme recomendações preconizadas^{34,35}. Para a análise da disfunção diastólica e formação dos grupos, na época da obtenção e análise dos dados ainda foi considerado as recomendações de classificação de disfunção diastólica 2009 (Nagueh e cols 2009) onde considerou-se grau I relação do influxo mitral E/A $<0,8$, tempo de desaceleração (DT) $>200\text{ms}$, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) $>100\text{ms}$, velocidade da onda E' tissular $<8\text{cm/s}$ e E/E' <8 . Grau II: relação do influxo mitral E/A de 0,8 a 1,5 com redução maior que 50% com manobra de Valsalva, E' tissular $<8\text{cm/s}$, com a média da relação E/E' de 9-12, nestes casos, também avaliado onda A reversa pulmonar $>30\text{cm/s}$. Grau III: relação do influxo mitral E/A $\geq 2,0$, DT $<160\text{ms}$, TRIV $<60\text{ms}$, E/E' >13 ou septal >15 e/ou lateral >12 ^{36,37}.

5.5.3 Estudo bidimensional da deformação miocárdica e índice pós sistólico pelo *speckle tracking*

A análise do GLS foi realizada por speckle tracking por pós processamento. As imagens bidimensionais das bordas miocárdicas são delineadas de forma automática pelo software após a inserção manual dos pontos de referência: no ápice, borda basal septal e lateral na imagem de 4 câmeras ; no ápice, borda

anterior e inferior na de 02 câmeras; e ápice, borda septal anterior e posterior na vista de eixo longo apical. O evento de fechamento da valva aórtica era feito de forma automática pelo software em sincronia ao evento eletrocardiográfico.

Após as medidas serem efetuadas, é fornecido o valor do GLS, com segmentação do ventrículo esquerdo em 18 segmentos em 03 anéis de níveis: basal, médio e apical e cada um destes níveis divididos em anterior, ântero septal, septal, inferior, posterior e lateral. Neste mesmo processamento e mapeamento dos segmentos, eram fornecidos os valores do índice pós sistólico (PSI). O PSI é definido como uma porcentagem do strain pós sistólico em relação ao pico do strain sistólico³⁸ através do cálculo: $PSI = 100 \cdot (PS - ESS) / PS$; onde ESS = end systolic strain no fechamento da valva aórtica, PS = peak strain.

Para esse estudo, também utilizamos os valores de strain da avaliação das 4 câmeras, 2 câmeras e do eixo longo apical. Espera-se semelhança deles com o GLS, no entanto, eventuais diferenças poderiam apontar algum distúrbio vascular segmentar.

5.5.4 Ecocardiograma sob estresse físico – método para detecção de isquemia coronariana silenciosa

A partir de outubro de 2017, os pacientes selecionados também realizaram ecocardiograma sob estresse físico (no caso, bicicleta ergométrica) para a detecção de isquemia coronariana. O objetivo da realização desse teste foi realizar um rastreio objetivo para detecção de doença coronariana isquêmica. O método foi escolhido por ser não invasivo, espacialmente próximo ao local de realização do estudo ecocardiográfico principal e por apresentar sensibilidade de 88% e especificidade de 85% para estenoses coronarianas acima de 50%³⁹.

Os pacientes com teste positivo durante a avaliação acima foram encaminhados para avaliação cardiológica especializada e submetidos ao cateterismo cardíaco.

5.6 Análise Estatística

5.6.1 Análise descritiva

A análise descritiva foi realizada através de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão foram usadas para as variáveis contínuas.

5.6.2 Análise Inferencial

A análise principal realizou a comparação entre os níveis de atividade de doença avaliados pelo CDAI e os índices de disfunção miocárdica avaliados pelos dados de strain miocárdico (GLS e os dados de Strain individualmente das avaliações de 4 câmeras, 2 câmeras e eixo apical longo). Para isso, os pacientes foram divididos em 2 grupos: aqueles com $CDAI \leq 10$ (baixa atividade ou remissão) e pacientes com $CDAI \geq 10$ (moderado ou alta atividade). Tratando-se da comparação de uma variável contínua entre grupos e assumindo uma quantidade total de pacientes que permite a aplicação de um teste paramétrico, foi escolhido o teste t de student não pareado para essa análise.

A mesma análise foi realizada também para os pacientes do subgrupo submetidos também a avaliação objetiva de isquemia.

Assumindo novamente uma quantidade de pacientes que permita a realização de um teste paramétrico, foi realizado o método p de Pearson para avaliar a correlação entre os níveis de atividade de doença avaliados pelo CDAI e os índices de disfunção miocárdica avaliados pelo strain.

O cálculo estatístico foi realizado pelo software STATA/IC 16.1.

6. Resultados

Trinta e oito pacientes participaram do estudo. A maior parte dos participantes foram de pessoas do sexo feminino (92,1%), com Fator Reumatoide positivo

(71%) e com tempo de doença de em média $9,29 \pm 8,14$ anos de doença (vide tabela 1).

Tabela 1. Parâmetros demográficos relativos à atividade de doença e ecocardiográfico dos pacientes avaliados.

Parâmetros	Total (38 pacientes)
Sexo feminino	92,10%
Tempo de doença (em anos)	$9,29 \pm 8,14$
Fator Reumatoide positivo	71%
Idade (em anos)	$50,52 \pm 10,84$
IMC (em kg/m ²)	$26,74 \pm 4,3$
Uso de MMCD	82%
Prednisona (5 a 20 mg)	55%
CDAI	$7,5 \pm 13,13$
GLS (em %)	$-19,5 \pm 2,58$
4C (em %)	$-19,7 \pm 3$
2C (em %)	$-20,3 \pm 2,95$
LAX (em %)	$-19,15 \pm 3,9$

IMC: Índice de Massa Corpórea ; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; CDAI: Clinical Disease Activity Index ; GLS: Global

Longitudinal Strain ; 4C: Strain avaliado nas 4 câmaras; 2C : Strain avaliado nas 2 câmaras; LAX : Strain avaliado no eixo longitudinal

Foram identificados 18 pacientes como tendo doença moderada ou em alta atividade e 20 pacientes com doença em remissão ou em baixa atividade.

Quando comparamos os pacientes nesses dois espectros de atividade de doença (avaliados pelo CDAI), não encontramos relevância significativa entre as médias de valores de strain miocárdico em todos os modos ecocardiográficos realizados. (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação da diferença dos índices de strain miocárdico entre as diferenças pacientes com CDAI > 10 (moderada ou alta atividade) e CDAI ≤ 10 (remissão ou baixa atividade).

	CDAI > 10 (18 pacientes)		CDAI ≤ 10 (20 pacientes)		Diferença
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	Valor de p
GLS	-19.28% (2.91)	-17.82% a - 20.72%	-19.61% (2.58)	-18.40% a -20.82%	0.7073
4C	-19.41%(3.10)	-17.86% a - 20.95%	-19.26% (2.98)	-17.86% a -20.65%	0.8792
2C	-19.47% (2.94)	-18.01% a - 20.94%	-20.04% (2.93)	-18.01% a -20.94%	0.5594
Lax	-18.74% (3.98)	-16.76% a - 20.72%	-20.24% (3.77)	-18.48% a -22.01%	0.2410

CDAI: Clinical Disease Activity Index ; GLS: Global Longitudinal Strain ; 4C: Strain avaliado nas 4 câmaras; 2C : Strain avaliado nas 2 câmaras; LAX : Strain avaliado no eixo longitudinal

Dos 38 pacientes avaliados no total, vinte e sete desses também foram avaliados para avaliação de isquemia adicionalmente pelo teste de ecocardiografia sob estresse. Duas pacientes apresentaram resultados

sugestivos de isquemia nessa avaliação, no entanto sem alterações no cateterismo cardíaco e não foram excluídas.

Quando avaliado esse subgrupo de pacientes submetidos a avaliação de isquemia, identificamos 15 pacientes com doença em moderada/alta atividade e 12 pacientes com doença em remissão/baixa atividade (tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros demográficos, relativos à atividade de doença e ecocardiográfico dos pacientes avaliados objetivamente para isquemia

Parâmetros	Total (27 pacientes)
Sexo feminino	89,00%
Tempo de doença (em anos)	7.71± 7.08
Fator Reumatoide positivo	74%
Idade (em anos)	40.91 ± 4.43
IMC (em kg/m ²)	26.46± 4.43
Uso de MMCD	85%
Prednisona (5 a 20 mg)	55%
CDAI	15.30± 13.78
GLS (em %)	-19,58 ± 2.65
4C (em %)	-19,58± 2.88
2C (em %)	-19,77± 2.94
LAX (em %)	-19, 80± 3.44

IMC: Índice de Massa Corpórea ; MMCD: Medicamentos modificadores do curso de doença; CDAI: Clinical Disease Activity Index ; GLS: Global Longitudinal Strain ; 4C: Strain avaliado nas 4 câmaras; 2C : Strain avaliado nas 2 câmaras; LAX : Strain avaliado no eixo longitudinal

Quando feito a comparação entre os pacientes com CDAI de remissão/baixa atividade e aqueles com CDAI de moderada ou alta atividade, não foi encontrado diferença de relevância estatística entre esses polos de atividade em nenhuma dos cortes estudados (tabela 4)

Tabela 4. Avaliação da diferença dos índices de strain miocárdico entre as diferenças pacientes com CDAI > 10 (moderada ou alta atividade) e CDAI ≤10 (remissão ou baixa atividade) avaliados objetivamente para isquemia

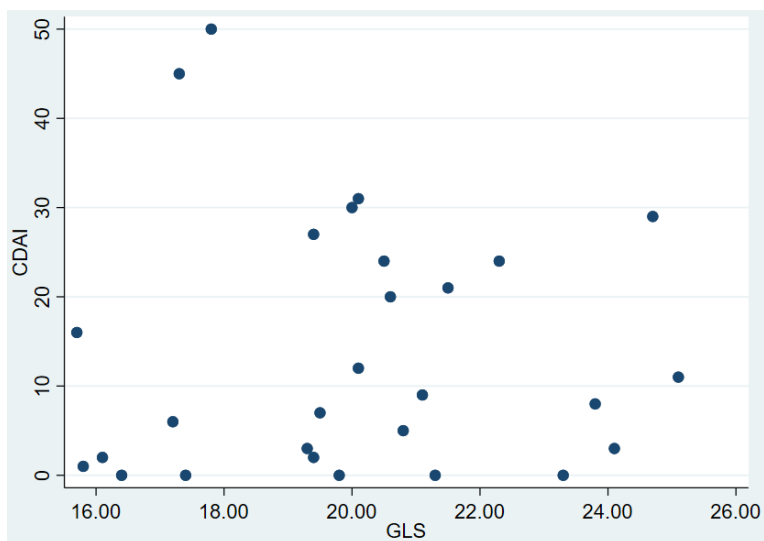
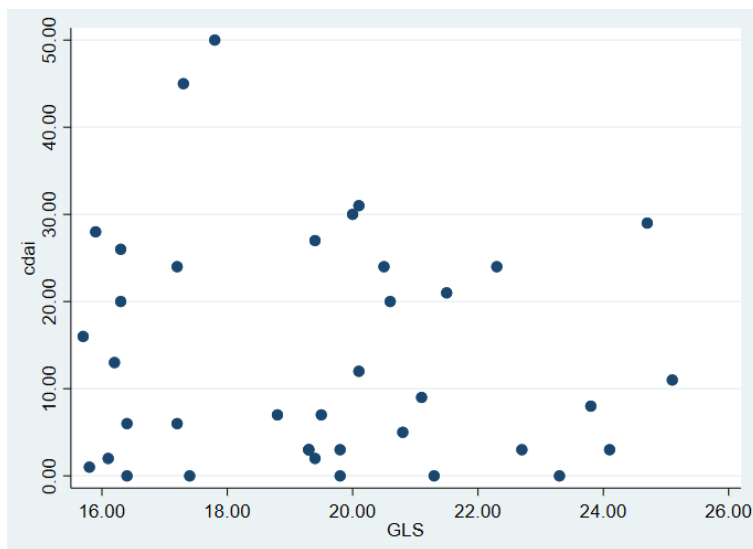
	CDAI > 10 (15 pacientes)		CDAI ≤ 10 (12 pacientes)		Diferença
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	Valor de p
GLS	-19.53% (3.03)	-17.85% a -21.21%	-20.1% (2.73)	-18.38% a -21.81%	0.6173
4C	-19.47% (3.25)	-17.67% a -21.27%	-19.91% (2.59)	-18.27% a -21.56%	0.7041
2C	-19.46% (3.13)	-17.72% a -21.19%	-20.17% (2.90)	-18.31% a -22.01%	0.5535
Lax	-19.45% (3.89)	-17.29% a -21.60%	-20.25% (3.05)	-18.30% a -22.19%	0.5643

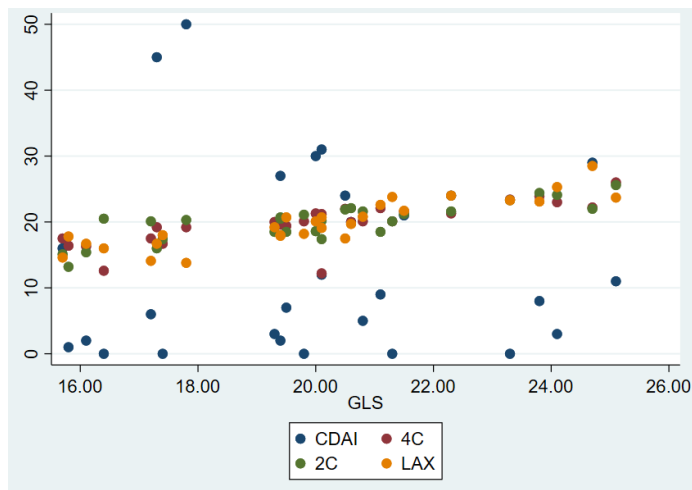
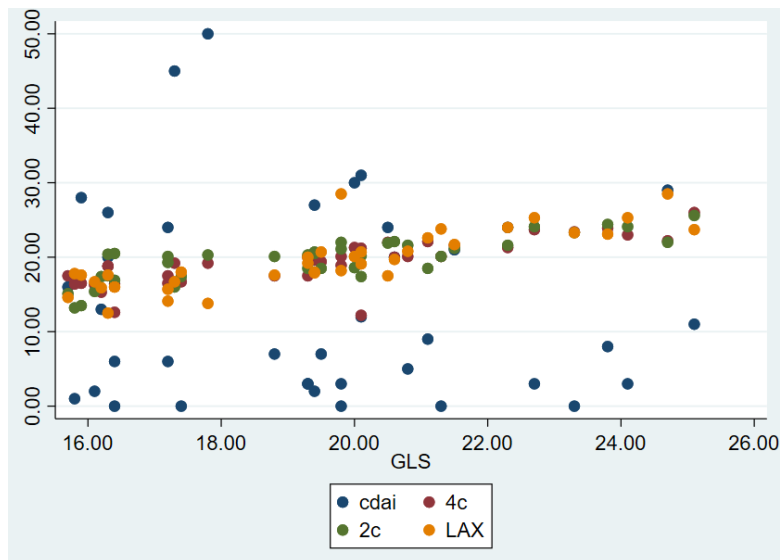
CDAI: Clinical Disease Activity Index ; GLS: Global Longitudinal Strain ; 4C: Strain avaliado nas 4 câmaras; 2C : Strain avaliado nas 2 câmaras; LAX : Strain avaliado no eixo longitudinal

Em coerência com o apresentado acima, a análise de correlação entre CDAI e os índices de Strain Miocárdico apresentaram mínima correlação tanto na análise total dos pacientes (índice de Pearson -0,09) quanto nas análises do subgrupo que foi submetido a avaliação de isquemia (índice de Pearson + 0,006). A demonstração gráfica desse achado está representada no gráfico 1 e

2. Os gráficos de 3 a 4, conforme já esperado, representam uma forte correlação entre os índices das diferentes análises de strain miocárdico.

Representação gráfica da correlação entre CDAI e níveis de strain miocárdico GLS (gráficos 1 a 4)





CDAI: Clinical Disease Activity Index ; GLS: Global Longitudinal Strain ; 4C: Strain avaliado nas 4 câmaras; 2C : Strain avaliado nas 2 câmaras; LAX : Strain avaliado no eixo longitudinal

Gráfico 1: Correlação entre CDAI e GLS na amostra total; Gráfico 2: Correlação entre CDAI e GLS no subgrupo avaliado para isquemia; Gráfico 3: Correlação entre CDAI, GLS, Strain avaliados nas 4 câmaras, 2 câmaras e no eixo longitudinal na amostra total; Gráfico 4: Correlação entre CDAI, GLS, Strain avaliados nas 4 câmaras, 2 câmaras e no eixo longitudinal no subgrupo avaliado para isquemia.

Com os dados dessa amostra e da diferença encontrada, calculou-se o tamanho amostral necessário para um estudo de baixo potencial de erro do tipo 2 (beta: 0.2): 2184 pacientes seriam necessários para isso. O presente estudo tem poder de apenas 6,5%.

7. Discussão

Nossos dados não corroboram a existência de uma associação de grande magnitude entre atividade de doença articular e disfunção miocárdica. Um estudo de grande tamanho amostral seria necessário para demonstração da ausência de diferença com baixo potencial de falso negativo.

Ao compararmos pacientes com diferentes níveis de strain miocárdico, mas divididos em meta terapêutica (remissão/baixa atividade versus moderada/alta atividade) não houve diferença dos valores nas diferentes câmaras cardíacas estudadas. Não houve também correlação positiva ou negativa entre os níveis de CDAI e de strain miocárdicos. As diferenças não existiram na avaliação total de pacientes e nem naqueles pacientes avaliados previamente em relação à presença de isquemia.

Os resultados vão em discordância de avaliações prévias. Vários podem ser os motivos, a começar pela seleção dos pacientes. No estudo aqui apresentado, foram avaliados apenas pacientes em uso de DMARD sintético convencional e excluídos biológicos, algo previamente avaliado apenas no estudo de Hanvivadhanakul e Buakhamsri.³² A escolha desse perfil no presente estudo aconteceu devido à discussão existente entre a possibilidade dos Anti TNF em causar disfunção miocárdica.

Outra possibilidade envolve a não exclusão de fatores de risco cardiovasculares tradicionais e da ausência de uma avaliação objetiva de isquemia nos trabalhos anteriores.²⁸⁻³² Dessa forma, não é possível dizer que diferenças encontradas em estudos prévios não foram decorrentes de disfunção miocárdica por doença isquêmica crônica assintomática, visto o fenômeno de aterosclerose acelerada presente nos pacientes com AR. No

presente estudo, foram excluídos pacientes com fatores de risco tradicionais e em um subgrupo dos pacientes foi também realizado avaliação para isquemia de maneira objetiva pelo ecocardiograma sob estresse físico. Mesmo nesse subgrupo, não foram detectadas diferenças de GLS. O presente dado não corrobora a existência de uma via de disfunção mediada pelo processo inflamatório não aterosclerótica.

Nosso estudo também é o único a usar o CDAI como marcador de atividade. O CDAI é um método validado e recomendado⁴⁰, visto basear-se apenas em avaliação clínica, não havendo interferência de marcadores laboratoriais. No presente estudo, foi escolhido também pela dissociação de tempo muitas vezes observada entre o resultado do exame laboratorial e a avaliação clínica. Ao contrário de outros estudos, dividimos um dos grupos em Remissão/Baixa Atividade e não apenas remissão. A escolha por essa divisão aconteceu devido ao baixo número de pacientes que alcançam a remissão por esses índices e também porque baixa atividade é uma recomendação de alvo na estratégia Treat To Target. Independente dessa avaliação, também realizamos análise de correlação, que não encontrou diferença. Esse dado também questiona a existência de uma cardiotoxicidade mediada por uma via não aterosclerótica, mas também levanta outras possibilidades:

- Seria o CDAI um método de avaliação incapaz de detectar a disfunção miocárdica entre seus espectros?
- Seria a diferença de GLS detectada apenas entre o espectro de remissão e os demais? Será que a inclusão de baixa atividade em conjunto com remissão afetou os resultados?

Em virtude da mínima diferença encontrada entre os grupos, identificamos também que um estudo de grande tamanho amostral (e de difícil realização) seria necessário para essa demonstração com baixa chance de erro do tipo 2.

Os pontos fortes do nosso trabalho são: amplo critério de exclusão, uso apenas de pacientes em uso de drogas sintéticas, subgrupo de pacientes com avaliação de isquemia e comparação com índice de atividade de praticidade clínica.

Suas limitações principais são o desenho transversal e o pequeno tamanho amostral, conferindo alta chance de erro do tipo 2.

Em resumo, nosso estudo não encontrou associação entre os índices de strain miocárdico e atividade articular e não embasa uma associação de magnitude entre atividade articular e disfunção miocárdica subclínica não mediada por aterosclerose.

8. Conclusão

Os dados desse estudo não suportam a existência de diferença de valores de GLS entre pacientes com AR em Remissão/Baixa Atividade e Moderada/Alta atividade. Embora devido às suas limitações o estudo não permita conclusões definitivas, seus resultados podem servir de base para futuras pesquisas prospectivas e de maior tamanho amostral.

9. Referências Bibliográficas

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360–72.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
3. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2017 Aug;19(8):512–6.
4. Deane KD, Holers VM. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther*. 2019 Jul;41(7):1256–69.
5. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1488.
6. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:408.
7. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, et al. Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1597.
8. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506:376.
9. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 2009; 15:1414.
10. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15:9.

11. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update | Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/79/6/685>
12. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*
13. Salomon-Escoto K, Kay J. The “Treat to Target” Approach to Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):487–504.
14. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Oct;23(5 Suppl 39):S100-108.
15. Yue J, Griffith JF, Xu J, Xiao F, Shi L, Wang D, et al. Effect of treat-to-target strategies on bone erosion progression in early rheumatoid arthritis: An HR-pQCT study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018 Dec 1;48(3):374–83.
16. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1690–7.
17. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1690–7.
18. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412–20.
19. Nicola P, Crowson C, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60–7
20. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002 Nov 29;91(11):988–98.

21. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1594–602.
22. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med*. 2013;24:385–92
23. Geyer H, Caracciolo G, Abe H et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010; 23:351-369.
24. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(1):117-23.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14
Blessberger H, Binder
26. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*. 2010;96:2032e2040. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart*. 2010;96:2032e2040.
27. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1;5(5):596–603.
28. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, Atzeni F, Ricci C, Gaeta M, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2012 Sep 20;160(1):8–14.
29. Fine NM, Crowson CS, Lin G, Oh JK, Villarraga HR, Gabriel SE. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging

by speckle-tracking echocardiography. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Oct 1;73(10):1833–9.

30. Midtbø H, Semb AG, Matre K, Kvien TK, Gerdts E. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Feb 1;76(2):371–6.

31. Naseem M, Samir S, Ibrahim IK, Khedr L, Shahba AAE. 2-D speckle-tracking assessment of left and right ventricular function in rheumatoid arthritis patients with and without disease activity. *J Saudi Heart Assoc*. 2019 Jan;31(1):41–9.

32. Hanvivadhanakul P, Buakhamsri A. Disease activity is associated with LV dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Adv Rheumatol*. 2019 Dec 16;59(1):56.

33. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3702-3711. doi:10.1002/art.30634

34. Akaishi M, Schneider RM, Seelaus PA, et al. A non-linear elastic model of contraction of ischaemic segments. *Cardiovasc Res* 1988;22:889–99

35. Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, et al. Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? *Circulation* 2002;106: 718 –24.

36. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão/ Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

37. Bella JN, Palmieri V, Roman M, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928-33.

38. Claus P, Weidemann F, Dommke C, et al. Mechanisms of postsystolic thickening in ischemic myocardium: mathematical modelling and comparison with experimental ischemic substrates. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1963–70.
39. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Sep;20(9):1021–41.
40. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug;21(4):663–75.

Anexo 1: Doença articular avançada em dois pacientes em tratamento de Artrite Reumatoide



Fonte : Arquivo do ambulatório de Reumatologia da Disciplina de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Anexo 2: Ficha clínica de avaliação dos pacientes com AR

Data da avaliação clínica __/__/__

Data da realização do ecocardiograma __/__/__

Data da realização do ecocardiograma sob estresse físico __/__/__

Data de nascimento __/__/__

Data do diagnóstico da Artrite Reumatoide __/__/__

Fator Reumatoide () Sim () Não

Anti CCP () Sim () Não

Erosão óssea ao raio X () Sim () Não

Pressão Arterial

Uso de anti-hipertensivo?

Dosagem de glicemia nos últimos 12 meses

Peso

Altura

IMC

Número de articulações dolorosas

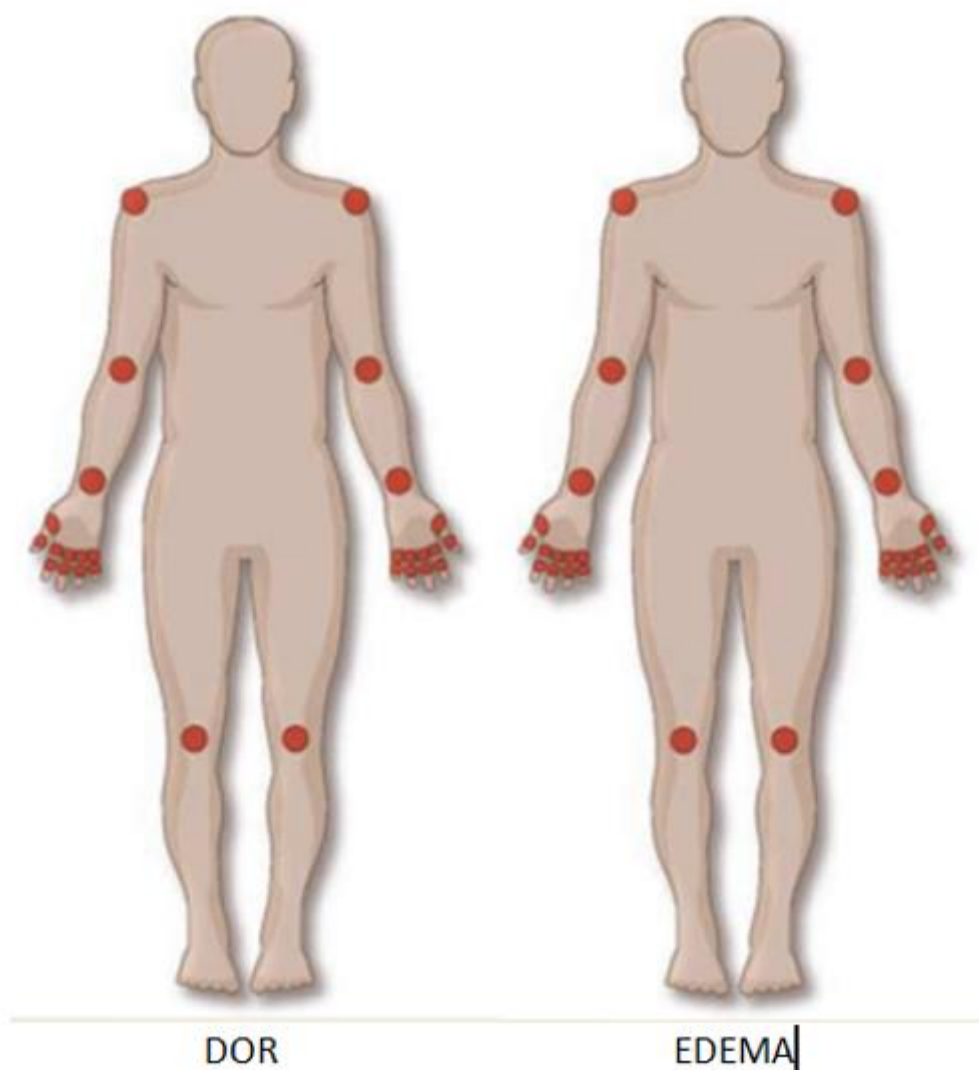
Número de articulações edemaciadas

Avaliação global do paciente

Avaliação global do médico

CDAI

Anexo 3: Avaliação do CDAI (Clinical Disease Activity Index)



Número de articulações dolorosas (total de 28):

Número de articulações edemaciadas (total de 28):

Considerando-se todas as maneiras que a Artrite pode afetar em sua saúde, classifique como você está? (Avaliação do paciente, de 0 a 10):

Considerando-se todas as maneiras que a Artrite pode afetar a saúde do paciente, classifique como ele está? (Avaliação médica, de 0 a 10):

CDAI: Soma simples dos valores acima obtidos

Remissão: Se $CDAI \leq 3$

Baixa Atividade: Se $CDAI > 3$ e ≤ 10

Moderada Atividade: Se $CDAI > 10$ e $CDAI \leq 22$

Alta Atividade: Se $CDAI > 22$