

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

Susana Ferreira Krampe

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM UMA COORTE
DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE: RELAÇÃO COM ÍNDICE DE
MASSA CORPORAL E ATIVIDADE DA DOENÇA**

PORTO ALEGRE

2018

**PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM UMA COORTE
DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE: RELAÇÃO COM ÍNDICE DE
MASSA CORPORAL E ATIVIDADE DA DOENÇA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Aluna: Susana Ferreira Krampe

Orientador Prof. Dr. Claiton Viegas Brenol.

PORTO ALEGRE

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Krampe, Susana Ferreira
PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM
UMA COORTE DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE:
RELAÇÃO COM ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E ATIVIDADE DA
DOENÇA / Susana Ferreira Krampe. -- 2018.
79 f.
Orientador: Claiton Viegas Brenol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Artrite Reumatoide. 2. Síndrome Metabólica. 3.
Tratamento Medicamentoso. I. Brenol, Claiton Viegas,
orient. II. Título.

O mais competente não discute, domina a sua ciência e cala-se.

(Voltaire)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Claiton Viegas Brenol, meu orientador, pela confiança em mim depositada e a oportunidade de estar ao seu lado adquirindo conhecimentos e experiências.

Ao Professor Dr. Ricardo Machado Xavier, por ser um modelo de profissional, liderança e de excelência.

Ao Professor Dr. Charles Lubianca Kohem pela ética e competência.

Ao Professor Dr. Odirlei André Monticieleo por ser um modelo de persistência e determinação.

À Professora. Dra. Sandra Helena Machado pela amizade e companheirismo de todas as horas.

Ao Professor João Carlos Tavares Brenol por ser um exemplo de profissional, ser humano, médico e mentor.

À amiga e colega inseparável Fabiane Jardim Vieira que deu vida ao meu mestrado e a mim mesma nestes últimos momentos, fazendo com que eu terminasse esta dissertação.

À Nutricionista e colega Luciane Gerber por ajudar-me a coletar os dados para esta dissertação.

À amiga e psicóloga Cristiane Silveira de Abreu pelo incentivo inicial e força no final.

À Professora Dra. Zilda Albuquerque por ter me auxiliado durante toda a escrita do projeto de mestrado.

À Professora Dra. Márcia Bairros de Castro por todas as horas dedicadas a melhorar da minha escrita nesta dissertação.

À médica contratada Dra. Nicole Pamplona Bueno de Andrade pela atenção, carinho e dedicação a mim em função de minha dissertação de mestrado.

Aos colegas médicos contratados, Penélope Esther Palominos e Andrese Aline Gasparin por todo o apoio que me deram durante este período.

Aos médicos residentes da reumatologia Carolina Tesche, Carla Forgiarini Saldanha, Alessandra Kisner, André Luis Morsch, Mariele Zardim e Natali Sartori pela parceria, paciência e aprendizado.

À amiga e secretária Gabriela Taffarel por toda ajuda prestada nestes anos.

À Vera Ribeiro do PPG Ciências médicas que sempre me ajudou e orientou em todas as fases do meu mestrado.

Ao amigo e estatístico Luciano Guimarães que sempre esteve disponível em todo período da pesquisa incansável em me auxiliar.

À Professora Dra. Keila Cereser pela confiança depositada, carinho e dedicação incansáveis para conclusão deste.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de qualificação.

À minha família, que apresentou o caminho correto da importância da instituição familiar na formação da educação, persistência, honestidade e caráter me proporcionando as condições necessárias para meu crescimento pessoal e profissional, além de me incentivar e me apoiar incondicionalmente em todos os momentos. A ela dedico este trabalho.

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença auto imune e crônica que provoca inflamação articular e sistêmica, afetando cerca de 0,5 a 1% da população adulta. A mesma está associada à alta morbidade e ao aumento da mortalidade principalmente devido à doença cardiovascular. Entende-se por Síndrome Metabólica (SM) um conjunto de distúrbios metabólicos, que se correlaciona com a obesidade e sedentarismo, porém ainda não há uma definição aceita universalmente. Sabe-se que a mesma tem como característica um grupo de aspectos clínicos e laboratoriais, onde estão incluídas a obesidade central, níveis reduzidos de HDL, níveis elevados de triglicérides, aumento da pressão arterial e hiperglicemia. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da SM, numa coorte de pacientes com AR e sua relação com fatores específicos da doença. **Métodos:** Foi estudada uma coorte prospectiva com 283 pacientes portadores de AR, em acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2008 e 2016. Destes, 187 indivíduos, mantiveram acompanhamento neste mesmo ambulatório e concordaram em serem reavaliados no período entre janeiro e novembro de 2016. A SM foi definida de acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP). A atividade da doença foi avaliada através do Disease Activity Score (DAS28). Além disso, foram realizadas avaliação clínica, bioquímica e antropométrica dos pacientes. Para as análises estatísticas foi utilizado o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 21.0, o teste de Kolmogorov-Smirnov, para constatar a normalidade das variáveis quantitativas, bem como para a definição dos teste paramétricos e não-paramétricos. Foram construídos os deltas das variáveis estudadas, utilizando-se a diferença entre as duas avaliações. A representação das variáveis quantitativas foram analisadas pela média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. O teste de t de Student foi utilizado para comparar os dois tempos de avaliação para as amostras pareadas. Ocorrendo assimetria o teste de Wilcoxon foi aplicado. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de Mc Nemar. A Análise de Variância (ANOVA) em conjunto com o teste de Tukey foram utilizados para comparar a média entre os quatro grupos de Síndrome Metabólica. Os testes de Kruskal-Wallis e de Dunn foram usados, respectivamente, em caso de assimetria. Recorremos ao teste do qui-quadrado de Person para a comparação das variáveis categóricas. Para a verificação do grau de relação entre as variáveis aplicamos a Correlação de Pearson. A Regressão de Poisson multivariada foi utilizada para os fatores confundidores, neste estudo, consideramos a idade dos pacientes. **Resultados:** A prevalência de SM na primeira avaliação era de 43,9% e, e após 8 anos, passou a ser de 59,4%. Diminuição da circunferência da cintura, diminuição das PAs, triglicérides elevados e HDL baixo foram os componentes de SM mais freqüentemente. O DAS28 foi significativamente menor na reavaliação ($p = 0,006$). **Conclusão:** A prevalência de SM foi maior nos pacientes acompanhados no final de 8 anos, entretanto, a atividade da doença, e os níveis pressóricos diminuíram neste período. O uso de corticóide foi menor ao final do acompanhamento e houve aumento do uso de terapia biológica nos pacientes reavaliados.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Síndrome Metabólica; Tratamento Medicamentoso, Índice de Massa Corporal e Atividade da Doença.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease that causes joint and systemic inflammation, affecting 0.5 to 1% of the world adult population. It is associated with high morbidity and increased mortality, mainly due to cardiovascular disease. Metabolic Syndrome (MS) is understood as a set of metabolic disorders that correlates with obesity and sedentary lifestyle; however, to this moment there is no definition that is universally accepted. It encompasses a group of clinical and laboratory, features that include central obesity, reduced HDL, high triglycerides, increased blood pressure, and hyperglycemia. **Objectives:** To evaluate the prevalence of MS in a cohort of patients with RA and its correlation to specific factors of the disease. **Methods:** A prospective cohort study was conducted with 283 patients with RA, followed at the Rheumatology Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2008 and 2016. Of these, 187 continued to be followed in this same clinic and agreed to be reevaluated in the period between January and November 2016. MS was defined according to the National Cholesterol Education Program (NCEP). Disease activity was assessed using the Disease Activity Score (DAS28). Clinical, biochemical, and anthropometric evaluations were conducted. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 was used for the statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the quantitative variables, as well as to define the parametric and non-parametric tests. The deltas of the studied variables were constructed using the difference between the two evaluations. The quantitative variables were analyzed by means and standard deviations or medians and interquartile ranges. The Student-t test was used to compare the two evaluation moments for the paired samples. When asymmetry occurred, the Wilcoxon test was applied. Categorical variables were analyzed using the Mc Nemar test. The Analysis of Variance (ANOVA) was used in conjunction with the Tukey test in order to compare the means between the four groups of Metabolic Syndrome. The Kruskal-Wallis and Dunn tests were used, respectively, in case of asymmetry. We used the Person chi-square test in order to compare the categorical variables. For the verification of the degree of relationship between the variables we applied Pearson's correlation. Multivariate Poisson Regression was used for the confounding factors, in this study, we considered the age of the patients. **Results:** The prevalence of MS in the first evaluation was 43.9% and, after 8 years, 59.4%. Decreased waist circumference, decreased BPs, elevated triglycerides and low HDL were the most frequent features of MS. The DAS28 was significantly lower in the reevaluation ($p = 0.006$). **Conclusion:** The prevalence of MS was higher in the patients followed, at the end of 8 years; disease activity, as well as pressure values (SBP and DBP) decreased during this period. Steroid use had decreased at the end of follow-up. There was more use of biological in the patients that were reassessed.

Key words: Rheumatoid arthritis; Metabolic syndrome; Medical treatment; Body Mass Index and Disease Activity.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.	18
Figura 2: Fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a AR no Brasil	24

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figura a 1: Distribuição da amostra quanto a Síndrome Metabólica nas duas avaliações	58
Figura a 2: Associação entre o uso de medicamentos na segunda avaliação e a melhora da atividade da doença pela DAS 28	61

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica segundo a IDF38 e (AHA)32	26
Tabela 2: Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III41	27
Tabela 3: Prevalência de Síndrome Metabólica na Artrite Reumatóide	37

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela a 1: Caracterização da amostra	56
Tabela a 2: Comparação entre os pacientes com AR na distribuição dos componentes, atividade da doença e prevalência de SM ao longo do tempo	56
Tabela a 3: Uso de medicação ao longo do tempo	57
Tabela a 4: Associações com as mudanças na SM	59
Tabela a 5: Análise de Regressão de Poisson multivariada para avaliar fatores independentemente associados com o desenvolvimento de SM	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ABAT	Abatacepte
AVC	Acidente vascular cerebral
ACR	American College of Rheumatology
AHA	American Heart Association
AINH	Anti-inflamatório não hormonal
AR	Artrite Reumatoide
CC	Circunferência da cintura
Cm	Centímetros
CQ	Circunferência do Quadril
DAS-28	Disease Activity Score -28
DCV	Doença Cardiovascular
dL	Decilitros
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMCD	Drogas Modificadoras do Curso da Doença
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glicocorticóides
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCQN	Hidroxicloroquina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA	Homeostatic Modes Assessment
ICAD	Índice Composto de Atividade da Doença
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina-6
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal

IQR Intervalo Interquartil
MG Miligramas
MMCD Medicamento Modificador do Curso da Doença
mmHg Milímetros de Mercúrio
MTX Metotrexato
NCEP-ATP III National Cholesterol Programme - Adult Treatment Panel III
NIS Núcleo de Informações em Saúde
OA Osteoartrite
OMS Organização Mundial da Saúde
PA Pressão Arterial
PADI Peptidilarginina de aminases
PCR Proteína C-Reativa
RCV Risco Cardiovascular
RI Resistência à Insulina
RS Rio Grande do Sul
RTX Rituximabe
SES Secretaria Estadual de Saúde
SIM Sistema de Informação sobre Mortalidade
SM Síndrome Metabólica
SPSS Statistical Package for Social Sciences
SSZ Sulfasalazina
SUS Sistema Único de saúde
STROBE Strengthening the Reporting of Observacional Studies
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOFA Tocacitinibe
TNF i Inibidores do Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA	9
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA	10
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1. ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	17
2.2. ARTRITE REUMATÓIDE	19
2.2.1. <i>Definição</i>	19
2.2.2. <i>Critérios de classificação</i>	19
2.2.3. <i>Epidemiologia</i>	20
2.2.4. <i>Patogênese</i>	20
2.2.5. <i>Manifestações Clínicas</i>	21
2.2.6. <i>Tratamento</i>	22
2.2.7. <i>Mortalidade da Artrite Reumatóide e Risco Cardiovascular</i>	25
2.3. SÍNDROME METABÓLICA.....	25
2.3.1. <i>Definição e diagnóstico</i>	25
2.3.2. <i>Prevalência da Síndrome Metabólica em Pacientes com AR</i>	27
2.3.3. <i>Obesidade</i>	28
2.3.4. <i>Resistência à Insulina</i>	30
2.3.5. <i>Glicocorticóides</i>	32
2.3.6. <i>Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular na AR</i>	32
2.4. SÍNDROME METABÓLICA NA ARTRITE REUMATOIDE	34
2.5. DISCUSSÃO SOBRE OS ESTUDOS	35
3. MARCO TEÓRICO	38
4. JUSTIFICATIVA.....	39
5. OBJETIVOS.....	40
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL	40
5.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO	40
6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	41
7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	48
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
9. PERSPECTIVAS	68

APÊNDICE	69
PROTOCOLO DE PESQUISA	69
ANEXOS	71
ANEXO 1 – CRITÉRIO CLASSIFICATÓRIO PARA AR 2010 ACR/EULAR.....	71
ANEXO 2: DISEASE ACTIVITY SCORE - 28 (DAS-28)	72
ANEXO 3: VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE FÍSICA (HAQ)	73
ANEXO 4: DECLARAÇÃO STROBE (STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY)	73

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença auto imune e crônica que provoca inflamação articular e sistêmica, afetando cerca de 0,5 a 1% da população adulta (1). Os sintomas da AR incluem dor e edema articular com fadiga e rigidez matinal. O curso da doença pode ser imprevisível, com períodos de atividade da doença relativamente menor, intercalados com crises agudas.

Manifestações sistêmicas ou extra-articulares também estão presentes em indivíduos acometidos pela doença. Desta forma, afeta múltiplas dimensões da qualidade de vida dos pacientes como o físico, emocional e o afetivo, acarretando perda de produtividade laboral. A AR está associada à alta morbidade e aumento da mortalidade predominantemente devido à doença cardiovascular(2).

Sabe-se que portadores de AR, sobretudo aqueles com doença ativa, apresentam anormalidades no perfil lipídico, como baixos níveis do colesterol de alta densidade de lipoproteínas (HDL), elevados níveis de triglicerídeos e menor sensibilidade à insulina. Estas características comuns de aspectos clínicos e laboratoriais, onde estão incluídas também a obesidade central e o aumento da pressão arterial, compõem a Síndrome Metabólica (SM). A presença desta síndrome, em portadores de AR, acelera o processo de aterosclerose e inflamação, dobrando o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (3–6).

O objetivo do tratamento da AR é a remissão, por isso na base terapêutica encontram-se drogas modificadoras do curso de doença (DMCD) sintéticas ou biológicas, responsáveis por reduzir ou reverter sinais e sintomas que interfiram na qualidade de vida, incapacidade e progressão de dano articular(5).

O manejo terapêutico adequado pode permitir o melhor controle da atividade da doença resultando em aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida desses indivíduos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas Pubmed/ MEDLINE, EMBASE, Cochrane, BIREME, Scielo, LILACS, abstracts do American College of Rheumatology (ACR) e do European League Against Rheumatism (EULAR), consultadas no período de novembro/2015 a novembro/2017, sem limitações quanto à data da publicação ou ao idioma do artigo, utilizando os seguintes termos e seus descritores correlacionados:

Metabolic Syndrome and Rheumatoid Arthritis

Foram identificados 342 resultados por esta estratégia de busca inicial, os quais foram então avaliados de acordo com a relevância do questionamento proposto. Os artigos selecionados foram catalogados dos seguintes bancos de dados: Pubmed/MEDLINE (233), LILACS (32), BIREME (27), Scielo (18), Cochrane (14), EULAR (5) e ACR (3).

Exluímos da revisão sistemática alguns artigos de revisão e relatos de caso, conforme mostra a Figura 1.

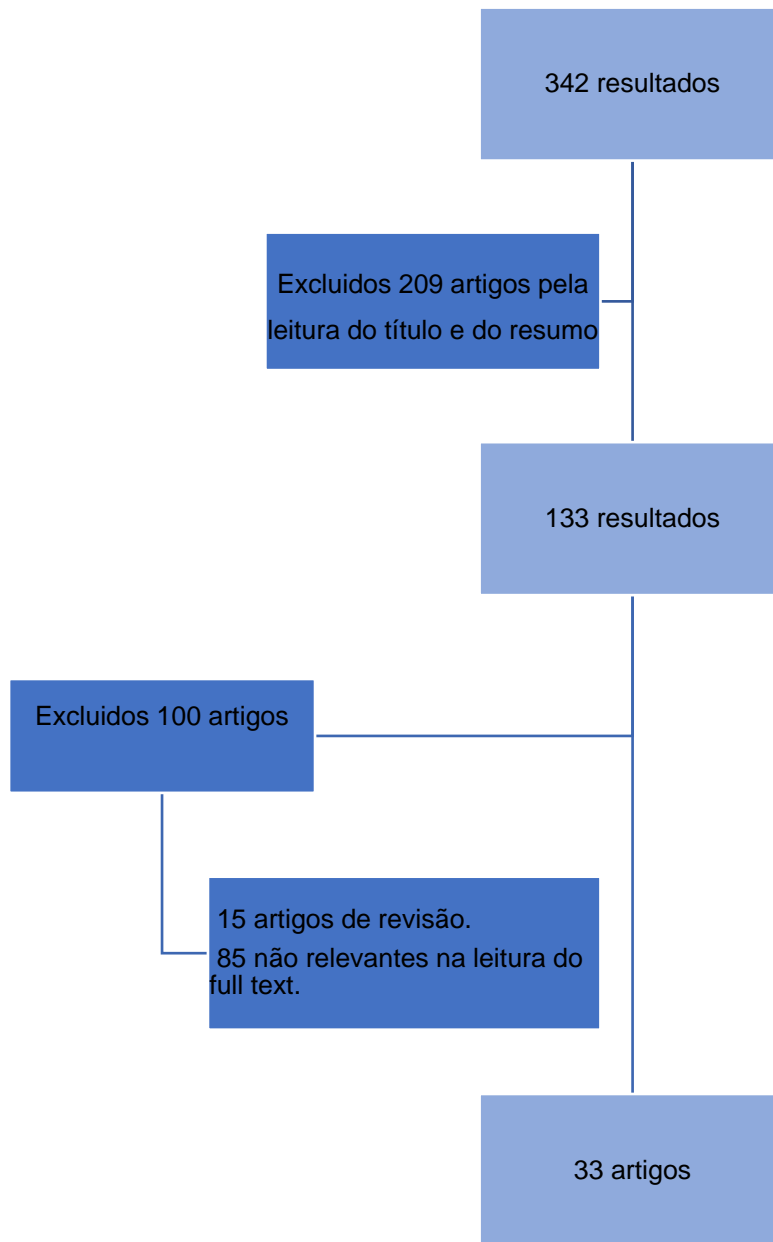


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

2.2. Artrite Reumatóide

2.2.1. Definição

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, autoimune, inflamatória e crônica, de etiologia pouco conhecida, que envolve principalmente as articulações periféricas, mas, em suas formas mais graves, apresenta envolvimento extra-articular(7). Trata-se de uma doença que pode evoluir com destruição das articulações por erosão óssea e dano da cartilagem, levando a deformidades e incapacitação, gerando diminuição da qualidade de vida e morte prematura (8,9). Geralmente progride da periferia para as articulações proximais e, em pacientes que não respondem ao tratamento, resulta em déficit funcional significativo dentro de 10 a 20 anos(9).

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa da mortalidade em pacientes em pacientes com AR. O risco para infarto agudo do miocárdio, é, aproximadamente, quatro vezes maior que o da população em geral(10).

2.2.2. Critérios de classificação

Para fins de classificação de doença, os critérios mais utilizados até poucos anos atrás foram os estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR) de 1987(11). Segundo os critérios o paciente é classificado como portador de AR quando apresenta 4 de 7 critérios, sendo. Em 2010, o ACR e EULAR(Anexo 1) (12), estabeleceram um novo critério de classificação, que inclui os seguintes parâmetros: tempo de sintomas, articulações comprometidas quanto ao número e tamanho, auto anticorpos presentes e provas inflamatórias.

Os critérios são baseados em pontos obtidos em cada um dos quatro domínios: duração dos sintomas (pontuação de 0-1), prova da atividade inflamatória (pontuação 0-1), acometimento articular, com número e local das articulações atingidas (pontuação de 0-5) e alterações sorológicas (pontuação de 0-3). Pontuação maior do que 6 classifica o paciente como portador de AR. Pacientes com doença, na fase inicial, podem não se enquadrar em todos os critérios, sendo necessária reavaliação e reaplicação dos critérios à medida que a doença evolui.

O tratamento para AR deve acontecer de forma imediata, logo após o diagnóstico, com a utilização de medicações modificadoras do curso da doença (MMCD), com o objetivo de bloquear a evolução da mesma, evitando o dano articular e preservando a capacidade funcional (7,13).

2.2.3. Epidemiologia

A artrite reumatoide é encontrada em cerca de 0,5% - 1% da população mundial adulta, em todas as etnias, sendo três vezes mais frequente no sexo feminino, com predomínio entre a quarta e sexta década de vida(7). Marques et. al.(14), constataram uma prevalência de até 1% na população adulta, em um estudo multicêntrico brasileiro com amostras populacionais das macrorregiões do país .

2.2.4. Patogênese

A patogênese da AR é complexa e engloba processos celulares e moleculares que, em última análise, ocasionam a inflamação e dano articular. Modificações em proteínas próprias podem expressar epítomos e/ou criar novos epítomos aos quais não existe uma tolerância preestabelecida, podendo suscitar resposta autoimune em

indivíduos suscetíveis (15,16). Uma dessas modificações que criam novos epítomos pode ser a citrulinização, uma conversão de proteínas contendo arginina catalisada por uma família de enzimas nomeadas peptidilargininadeaminases (PADI)(15).

2.2.5. Manifestações Clínicas

A AR pode acometer qualquer articulação sinovial. Caracteristicamente, afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés, de forma simétrica e aditiva, porém também acomete grandes articulações com frequência. Entretanto, pacientes com quadros muito iniciais podem ter apresentação assimétrica. A rigidez matinal prolongada (maior de uma hora) é um sintoma cardinal, sendo que sua duração se correlaciona com o grau de inflamação articular. Por se tratar de uma doença sistêmica, sintomas constitucionais podem ocorrer no início do quadro, como fadiga e perda ponderal(7,17).

A AR é uma doença heterogênea, portanto, para medirmos sua atividade, faz-se necessário mais do que exames, físicos, clínicos e laboratoriais. São necessários os Índices Compostos de Atividade de Doença (ICADs) são eficientes em analisar a atividade da mesma, levando em conta suas variações(18). O índice mais utilizado é o Disease Activity Score,28 joints (0,49 a 9,07)-DAS 28, calculado a partir de 4 variáveis: número de articulações dolorosas e edemaciadas (28 articulações pré-estabelecidas), Velocidade de Sedimentação Glomerular – (VSG) ou Proteína C Reativa (PCR) e Avaliação atividade da doença segundo o paciente (VAS). É necessária uma calculadora específica para fazer o cálculo(19). O Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) é um instrumento amplamente utilizado para avaliar a funcionalidade dos pacientes com AR. É composto por 20 perguntas divididas

em 8 categorias (Anexo 3). Os escores para cada questão são definidos de zero a 3, sendo zero = sem dificuldade e 3 = incapaz de fazer. Somam-se os 8 maiores escores de cada componente e divide-se por 8(20,21).

2.2.6. Tratamento

O tratamento da AR visa reduzir o processo inflamatório e alivia a dor o que evita a destruição articular e presença de deformidades e incapacidade física. Os benefícios são maiores quando os medicamentos são usados logo no início dos sintomas e requerem monitoramento contínuo para identificar efeitos adversos que possam surgir(22).

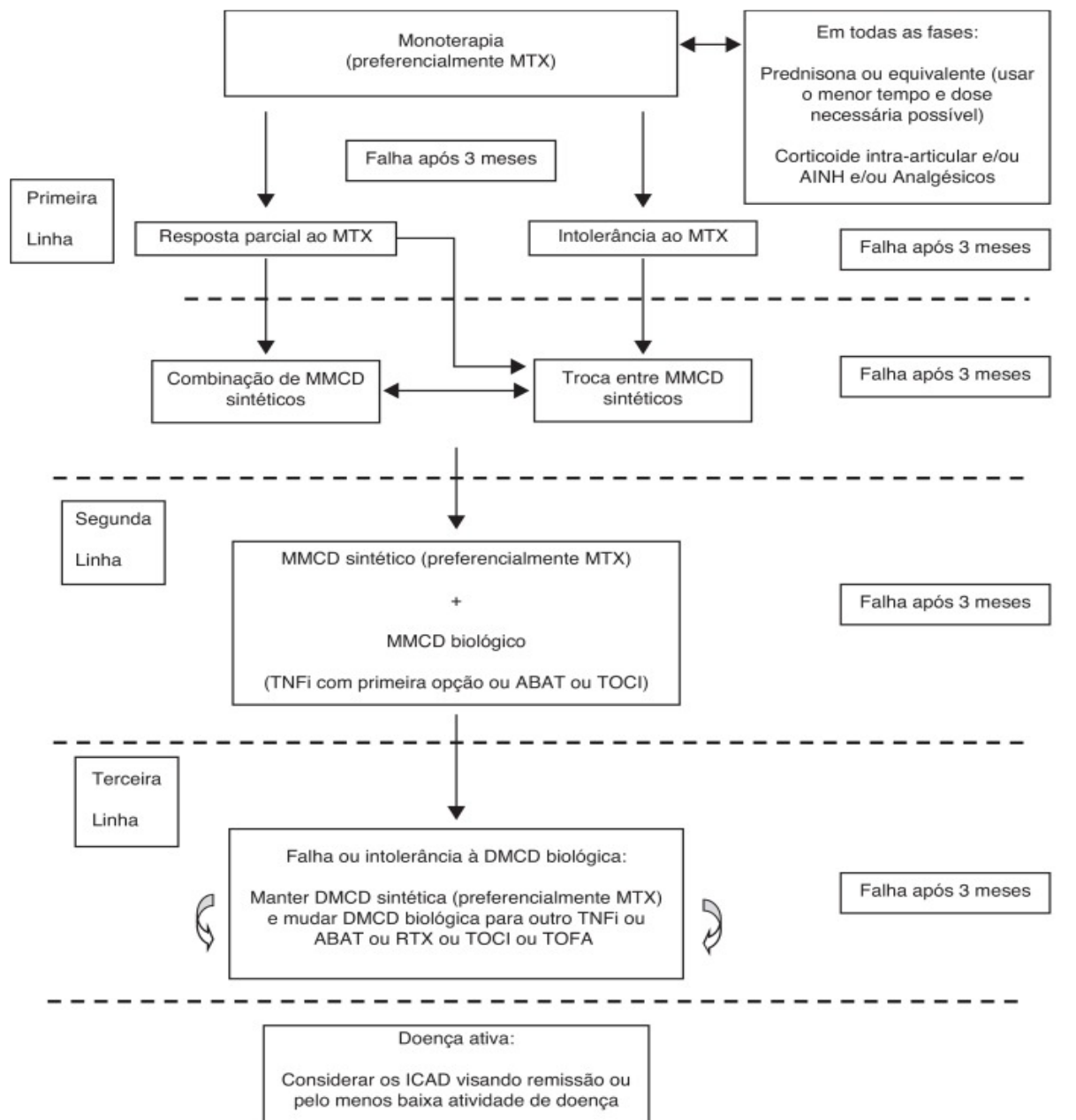
O tratamento da AR é baseado no uso de medicações modificadoras do curso de doença (DMCD), responsáveis por reduzir ou reverter sinais e sintomas que interfiram na qualidade de vida, incapacidade e progressão do dano articular, modificando a progressão da doença(23). A remissão ou baixa atividade de doença é a meta do tratamento em pacientes com AR.

A partir do diagnóstico de AR, as DMCD são indicadas ao paciente, sendo que o tratamento de primeira linha inclui as mesmas(24). Para reduzir a atividade da doença o metotrexato (MTX) é a droga escolhida, melhorando o estado funcional e impedindo a progressão radiográfica. Caso não ocorra uma resposta clínica clara, utilizando-se a dose máxima tolerada de MTX, ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca por outra DMCD em monoterapia ou o uso de combinações de DMCD.

As DMCD biológicas são prescritas para aqueles pacientes que não alcançaram resposta, caracterizada por remissão clínica ou pelo menos baixa

atividade da doença, após a utilização de ao menos dois esquemas de DMCD sintéticas, incluindo pelo menos uma combinação de DMCD sintéticas(23).

No Brasil, os biológicos estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), após falha a dois esquemas com DMCD sintéticas(7). Atualmente, oito DMCD biológicas estão aprovadas para tratamento da AR no Brasil: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe, tocilizumabe, abatacepte e rituximabe (25,26). Terapias biológicas têm se mostrado eficazes na redução da atividade inflamatória e na progressão de lesões articulares permitindo a melhora de vida(27). Em 2017, o medicamento de uso oral, tofacitinibe, um inibidor de janus-quinase foi aprovado para dispensação no SUS, após a falha de dois esquemas de DMCD(18,26).



ABAT, abatacepte; AINH, anti-inflamatório não hormonal; MMCD, medicamento modificador do curso da doença; MTX, metotrexato; RTX, rituximabe; TNFi, inibidores do fator de necrose tumoral; TOCI, tocilizumabe; TOFA, tofacitinibe.

Figura 2: Fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a AR no Brasil

Fonte: Modificado a partir de Mota et al(28).

2.2.7. Mortalidade da Artrite Reumatóide e Risco Cardiovascular

Doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os pacientes portadores de AR, com risco 50% superior ao da população em geral(22,29). Este risco elevado tanto pode ser atribuído a fatores tradicionais, quanto à própria presença da AR(22). A AR está associada à alta morbidade, incluindo incapacidade físico funcional e aumento da mortalidade, devido a coronariopatia e doenças cerebrovasculares. Além disso, vários estudos mostraram a estreita relação entre a AR e evento cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)(30,31).

O surgimento de dislipidemia está associado ao processo inflamatório, inatividade física e ao uso de medicamentos para o tratamento da AR. Sendo assim, é importante ressaltar a necessidade de implementar medidas preventivas e terapêuticas assim que possível(24,29).

2.3. Síndrome Metabólica

2.3.1. Definição e diagnóstico

Entende-se por síndrome metabólica um conjunto de distúrbios metabólicos, de alta prevalência no mundo, que se correlaciona com obesidade e sedentarismo(9). Segundo Mota et al(28), não há uma definição universal aceita para a SM. Sabe-se que a mesma tem como característica um grupo de aspectos clínicos e laboratoriais onde estão incluídas a obesidade central, níveis reduzidos de HDL, níveis elevados de triglicerídeos, aumento da pressão arterial e hiperglicemia.

Essa síndrome contribui diretamente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e para o surgimento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), aumentando também risco de morte prematura, doença renal, doença mental e câncer(32).

Existem cinco definições para a SM, todas elas incluem: dosagens de Colesterol-HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, medidas de pressão arterial e circunferência abdominal, sendo que, das cinco, três incluem a Resistência à Insulina (RI). Essas também diferem em relação aos pontos de corte quanto aos níveis de glicemia, HDL, triglicerídeos, pressão arterial e circunferência abdominal.

O critério diagnóstico (Tabela 1) proposto pelo International Diabetes Federation (IDF)(33) em conjunto com a American Heart Association (AHA)(27) definiram que a presença de SM é confirmada quando três entre cinco fatores, estiverem presentes em um indivíduo.

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica segundo a IDF38e (AHA)(27)

Medida de cintura acima dos valores definidos por sexo e etnia	
Associada a dois ou mais dos seguintes:	
Triglicerídeos	> 150mg/dl
Colesterol HDL	≤ 40mg/dl em homens ≤ 50mg/dl em mulheres
PA sistólica e PA diastólica	≥ 130 e ≥85mmHg
Glicemia em jejum	≥ 100mg/dl
Ou tratamento para dislipidemia e PA	

Porém as definições mais amplamente usadas são as do Adult Treatment Panel III (Tabela 2) of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)(34). Os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica da Organização Mundial de Saúde (OMS)(35) também seguem o ATP III.

Tabela 2: Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III(34)

Presença de três ou mais dos seguintes critérios :	
Obesidade abdominal (circunferência de cintura)	>102cm em homens >80cm em mulheres
Hipertrigliceridemia	≥ 150mg/dl
Colesterol HDL baixo	< 40mg/dl em homens < 50mg/dl em mulheres
PA elevada	≥ 130/85mmHg
Glicemia de jejum elevada	≥ 110mg/dl

Indivíduos com doença reumática crônica como AR possuem elevado risco para desenvolver DCV e esta relação ainda é pouco entendida. É conhecido que portadores de AR, sobretudo aqueles com doença ativa, apresentam anormalidades no perfil lipídico (baixos níveis de HDL-c e elevados níveis de triglicerídeos) e menor sensibilidade à insulina. Dislipidemia aterogênica e resistência à insulina são critérios diagnósticos para SM; a presença desta síndrome, em portadores de AR, acelera o processo de aterosclerose e inflamação, dobrando o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, independentemente de gênero e idade (3–6).

Recentemente, em 2014, Zhang, et al.(36), analisando uma coorte com 44.418 pacientes portadores AR, concluíram que pacientes com AR apresentam 50% mais chances de terem um infarto agudo do miocárdio.

2.3.2. Prevalência da Síndrome Metabólica em Pacientes com AR

Estudos têm apresentado resultados variados sobre a prevalência de SM na população mundial: na população adulta dos Estados Unidos encontrou-se uma estimativa de 35% nos dados obtidos entre os anos de 2003 e 2012, sendo que deste total, 50% eram idosos com mais de 60 anos(37,38). Os resultados em 10 países

Europeus foram de 24,3 % e na China de 24,5%⁵(39). Num estudo da Coréia com 34.587 indivíduos, foi constatada uma prevalência de 28,9% na população(40).

Já no Japão estima-se que 8,4% da população apresente SM. A variação de estimativa é atribuída aos hábitos de vida da população japonesa, que tende a diminuir os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de SM(41).

Em 2012, Cunha et al.(42) realizaram um estudo de caso-controle em Porto Alegre com 283 pacientes diagnosticados com AR e 226 controles sem AR ou outra doença inflamatória crônica. A prevalência encontrada nos pacientes com AR foi de 39,2%; no grupo controle foi de 19,5%.

Em outro trabalho realizado por Oliveira e colaboradores(43) em um Hospital Universitário do Nordeste brasileiro, a prevalência de SM em pacientes portadores de AR variou de 14% a 63%. Essa diferença parece justificar-se pela desigualdade de fatores epidemiológicos e metodológicos, como características da população estudada, procedência dos pacientes, critérios abordados para a determinação de SM e delineamento do estudo.

2.3.3. Obesidade

Obesidade é o excesso de tecido adiposo com origem multifatorial como, excesso de calorias ingeridas, fatores genéticos, ambientais e metabólicos. Sua prevalência aumentou mundialmente, causando impactos na saúde pública, já que as consequências são inúmeras, afetando inclusive a qualidade de vida(44). A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade baseando-se no índice de massa corporal ($IMC = kg/m^2$) e também pelo risco de mortalidade associada. A

obesidade é caracterizada quando o IMC encontra-se acima de 30 kg/m², com graus I,II,III e obesidade mórbida, quando >40kg/m²(44).

Pacientes com patologias inflamatórias articulares apresentam diversos fatores de risco à obesidade dentre os quais, o estilo de vida sedentário devido à incapacidade física, o uso de glicocorticóides, que podem aumentar a obesidade central e a condição sócio econômica baixa associada ao hábito nutricional pobre(45). A obesidade é considerada uma inflamação crônica de baixo grau, enquanto AR é uma inflamação sistema crônica de causa desconhecida; como o excesso de peso influencia nos resultados da doença e na melhor forma de tratamento farmacológico, é necessário uma avaliação clínica ampla, não focando apenas na AR, como também nas condições coexistentes(46).

A carga inflamatória da AR envolve múltiplos fatores, entre eles a produção de citocinas como fator de necrose tumoral- (TNF-a), a IL-6 e IL-1b. Além dos produtores originais das citocinas como, macrófagos, monócitos e linfócitos T, os adipócitos também são responsáveis pela produção, sendo que na obesidade o TNF-a e IL-6 têm suas quantidades aumentadas no plasma sanguíneo(47). A condição inflamatória da AR e da obesidade sem tratamento levam a destruição articular, dor e deformidade(48) também aumento da mortalidade associada a distúrbios metabólicos, como dislipidemia, resistência a insulina e obesidade(49).

Na AR está presente uma disfunção caracterizada pela produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , que aumenta o catabolismo proteico, gerando perda involuntária de massa magra, especialmente a massa muscular, acompanhado de acumulação de massa gorda, chamado de caquexia

reumatoide(50). O excesso do tecido adiposo pode levar a níveis não saudáveis de adipocinas e citocinas, que perpetuam a inflamação(51).

Segundo Ljung & Rantapää-Dahlqvist S, et al.(52), o risco de desenvolvimento de AR pode ser afetado pela ativação imune na obesidade, devido a natureza pró-inflamatória do tecido adiposo. Utilizando dados de IMC e CC de duas grandes populações foram esses associados ao risco de desenvolvimento de AR. Em homens com IMC acima do normal observou-se maior risco de desenvolver AR aos 50 anos ou mais cedo, não havendo associação significativa entre mulheres.

Evidenciando a CC ao risco de desenvolver AR, cada centímetro de aumento da medida da cintura, aumenta 2% no risco de desenvolvimento de AR. Em outro estudo(53) foi constatado que pacientes com e sem AR apresentavam IMCs similares e ocorreu uma prevalência maior de SM naqueles que tinham $IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$, logo a associação entre AR e SM foi independente do IMC. Os autores concluíram que a SM presentes nos pacientes com AR é diferente daqueles com obesidade.

2.3.4. Resistência à Insulina

Entende-se por resistência à insulina a resposta diminuída das células à insulina, sendo medida através do modelo de avaliação da homeostase (Homa-IR), estimando a homeostase basal através da glicose em jejum e da insulina.

Doenças inflamatórias como a AR estão relacionadas à sinalização irregular da insulina nos principais órgãos sensíveis, como o tecido musculoesquelético, o fígado, o coração e o tecido adiposo, sendo o aumento na fosforilação em serina dos substratos do receptor da insulina o principal mecanismo molecular alterado por estímulos inflamatórios(47).

A resistência à insulina está presente na SM, associado à gordura abdominal, estando essa associação evidente também em pacientes com AR(54,55). Outro fator importante presente em pacientes com doenças crônicas como AR e excesso de tecido adiposo é a redução da massa muscular e da função muscular, com risco de incapacidade física, decorrente da sarcopenia. Essa disfunção está relacionada à ligação entre o tecido adiposo e músculo, gerando distúrbios metabólicos como RI, onde há mais tecido adiposo presente do que massa muscular(49).

Estudos mostram que o TNF- α tem relação com síndrome metabólica, inclusive a RI induzida pela obesidade, já que seus níveis estão elevados nesses pacientes e ao bloquear sua atuação ocorre melhora na sensibilidade à insulina. Em contrapartida, estudos mostram que a RI está mais fortemente correlacionada ao IMC do que aos níveis séricos de citocinas, sendo a obesidade mais importante em gerar RI(9,37,47).

A atividade inflamatória da doença AR e o uso de glicocorticoides afetam de maneira adversa a função das células beta pancreáticas, tornando comum o surgimento de RI(54,55). As citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α), são provenientes dos adipócitos aumentados de tamanho e interferem na função das células beta pancreáticas secretoras de insulina. Os ácidos graxos não esterificados que são derivados dos adipócitos e de hormônios como a adiponectina e leptina também são mediadores e alteram a função das células beta(55).

O uso contínuo de GC é um fator independente de resistência à insulina na artrite reumatoide(56). Chung et.al.(53) sugerem que a inflamação desencadeia a resistência à insulina, pois essa é aumentada em pacientes com AR. La Montagna et.al.(56) também encontraram uma maior prevalência de RI em pacientes com AR, comparados com os controles, porém não foi verificada diferença na prevalência da

SM. A obesidade é o principal determinante da RI em pacientes com AR, sendo importante trabalhar estratégias independentes em pacientes obesos com AR.

2.3.5. Glicocorticóides

Os glicocorticoides utilizados no tratamento da AR, aumentam as chances do desenvolvimento de RI(57), diabetes e doenças cardiovasculares (DCV)(58). Em comparação com a população em geral, adultos diagnosticados com doenças inflamatórias como a AR apresentam múltiplas doenças cardiovasculares e metabólicas, riscos aumentados estão associados ao uso de glicocorticoides, reforçando a necessidade de uma abordagem mais cautelosa na sua prescrição(58). Segundo Deissen PH et.al.e Tantayakom et. al.(57,59), existem alguns mecanismos envolvidos no processo inicial da RI pelos GC, que são eles: redução da capacidade de ligação do receptor de insulina; antagonismo da inibição da liberação hepática de glicose induzida pela insulina por meio da expressão aumentada das enzimas fosfoenol-piruvato-carboxilase e glicose-6-fosfatase e diminuição de glicose pelo músculo.

2.3.6. Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular na AR

De acordo com a definição do NCEP, indivíduos portadores de SM possuem um risco aumentado em 65% para DCV, comparados com aqueles sem a mesma. Caso esta definição seja analisada pelos critérios da OMS o risco aumenta para 93%(60). É importante destacar que a associação de SM e DCV aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a cardiovascular em 2,5 vezes(61). O grau de atividade inflamatória também deve ser observado, sendo considerado um fator de

risco associado com a presença de aterosclerose(62). Indivíduos na população em geral, anualmente, morrem mais por doenças cardiovasculares do que por outras etiologias, representando aproximadamente 30% de todas as causas(61). Segundo Rocha e cols(63), cerca de 25% dos adultos brasileiros tem SM, proporção idêntica à observada em outros países, com tendência a aumentar perante o crescimento da obesidade e do envelhecimento populacional. O conceito de SM tem papel importante na prevenção da DCV, pois sua presença confere alto risco de morte em longo prazo.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)(35) os fatores de risco mais importantes para a morbidade e mortalidade relacionada às doenças cardiovasculares são: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), a Dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), o Diabetes mellitus tipo II (DM II) ou resistência insulínica, a Obesidade ou sobrepeso, o sedentarismo e o tabagismo. Destes, os quatro primeiros têm maior impacto no aparecimento da SM.

O risco elevado para DCV na AR está associado aos medicamentos anti-inflamatórios, sedentarismo e desconhecimento dos fatores do risco associados. De acordo com Boo S, et al.(64) os pacientes com AR têm uma percepção de saúde geral prejudicada pelos frequentes sintomas de limitações funcionais, dor e fadiga. Estudos mostram que o desconhecimento sobre os efeitos da inatividade física, os efeitos dos medicamentos anti-inflamatórios e a percepção errada do risco cardiovascular são comuns nesses pacientes, como também ressaltam que a atividade física é capaz de reduzir os sintomas da AR, melhorar a aptidão física e reduzir o risco de desenvolver DCV.

2.4. Síndrome Metabólica na Artrite Reumatoide

Em 2002, o primeiro estudo que avaliou a hipótese do aumento da prevalência de fatores de RCV inter-relacionados determinando a presença de síndrome metabólica em AR teve como grupo controle pacientes com osteoartrite (OA)(4). Os autores observam que mais pacientes com AR apresentavam resistência à insulina e baixos níveis de HDL em comparação com os casos de OA, e ambos estiveram associados diretamente aos níveis de PCR. Além deste achado, a presença de resistência à insulina, baixo HDL, hiperglicemia e hipertensão estiveram associados entre si no grupo reumatoide, o que não foi verificado em pacientes com OA(4).

Para avaliar os efeitos dos glicocorticóides na DCV em pacientes com AR, Dessein et al.(57) testaram o papel dessas medicações nos fatores de RCV tradicionais. O uso de prednisona em freqüentes doses intramusculares, intra-articulares e endovenosas esteve associada à presença de resistência à insulina ($p > 0,05$). O uso de glicocorticoides não esteve associado à obesidade, dislipidemia ou hipertensão. Em 2006, o mesmo grupo avaliou a associação de fatores de RCV relacionados à SM e à presença de aterosclerose subclínica através da determinação ultrassonográfica da espessura das camadas íntima e média da carótida comum e de placas. Hipertensão, resistência à insulina e hipertrigliceridemia foram fatores de risco independentes para aterosclerose subclínica (0,02; 0,04 e 0,05; respectivamente). Neste estudo, fatores de risco individuais estiveram mais fortemente associados à aterosclerose subclínica do que as definições de SM(55).

O estudo publicado por Chung et al.(53), em 2007, demonstrou pela primeira vez um aumento de prevalência da SM em pacientes com AR em comparação com controles pareados por idade, raça e sexo. Utilizando a definição da OMS, a

frequência de SM foi maior em pacientes com longa duração de doença (42%) em relação aos pacientes com artrite precoce (30%) e os controles (11%) ($p < 0,001$). Os autores também avaliaram a presença de aterosclerose, através da detecção de calcificações coronarianas por tomografia computadorizada com emissão de elétrons. No grupo da AR, pacientes com SM definida pela OMS tiveram um risco aumentando de demonstrar maiores escores de calcificações arteriais, independentemente de idade ou sexo(53).

2.5. Discussão sobre os estudos

Cunha et al.(42) em um estudo de caso controle entre 283 pacientes e 226 controles, observamos que a prevalência de SM na AR foi de 39,5% de acordo com NCEPIII(34).

Em um estudo Argentino, realizado por Salinas et al.(65), foi avaliado a prevalência e a correlação da SM em pacientes portadores de AR. De acordo com NCAEP ATP III a incidência foi de 30% no entanto segundo os critérios do IDF a prevalência foi de 35%.(34).

Oliveira, Medeiros e et al.(43), em um estudo transversal realizado no Nordeste do Brasil, com 110 pacientes com AR, a prevalência de SM foi de 50%, segundo critérios do NCEP ATP III e 53,4% segundo o IDF.

Abourazzaket al.(66), investigaram no Marrocos, a prevalência de SM em 179 pacientes com AR por um período de 17 meses. A prevalência de SM nos pacientes com AR variou de 24,6 a 30,7%, de acordo com as definições utilizadas (NCEP ATP III, IDF e American Association of Clinical Endocrinologists).

Numa coorte(67) com 384 pacientes paquistaneses portadores de AR, acompanhados entre julho de 2014 e junho de 2015, a SM foi encontrada em 120 (31,3%), pelos critérios da NCEP ATP III.

Muller et al.(68), encontraram relação entre idade e sexo, onde a idade média foi 52 anos e 72,5% mulheres.

O estudo de Tantayakom et al.(59), com 267 indivíduos, no período entre 2011 a 2015, no qual foram analisados os dados clínicos e laboratoriais de pacientes com AR e SM, de acordo com o NCEP ATP III, 88% da amostra eram mulheres com média de idade e desvio padrão igual a $59 \pm 11,1$ anos. Já num grupo de 91 indivíduos que apresentaram AR precoce e alto índice de obesidade, com associação à SM em 35,2%.

Tabela 3: Prevalência de Síndrome Metabólica na Artrite Reumatóide

Autor, ano	Tipo estudo	Número indivíduos com AR/Controle	Idade (média ± DP ou mediana, IQR)	Tempo de doença, anos (média ± DP ou mediana, IQR)	Prevalência de síndrome metabólica na AR (%)
Da Cunha et al., 2012(42)	caso-controle	283/226	56,8±12,3	11,1(4,9 – 16)	39,5% (NCEPIII 2005)
Salinas et. al., 2013(65)	caso-controle	409/624	55,5±13,2	8(4 – 15)	30% (NCEPIII 2005) 35% (IDF)
Oliveira et al., 2016(43)	Transversal	110	57,9±11,9	11,8 ± 7,2	50%(NCEPIII 2005) 53,4% (IDF)
Abourazzaket al., 2014(66)	Transversal	179	-----	-----	24,6 a 30,7% NCEPIII 2005 IDF2005 AACE2003
Zafar al.,2016(67)	Transversal	384	43,8 ± 10,6	-----	31,3%(NCEPIII 2005)
Muller et al., 2017(68)	caso-controle	91/273	52	-----	72,5mulheres (NCEP III)
Tantayakomet al., 2016(59)	coorte-prospectivo	267	59 ± 11,1	-----	88% mulheres (NCEPIII 2001)

*IQR= Intervalo Interquartil

3. MARCO TEÓRICO

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica que apresenta índices elevados de comorbidades, podendo levar à incapacidade funcional progressiva e até mesmo à morte. Pacientes com AR têm uma alta prevalência de síndrome metabólica e, com isso, apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares. A busca de rastreamento e tratamento precoce da AR pode melhorar as condições dos fatores de risco para SM e, dessa forma, melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes.

4. JUSTIFICATIVA

Considerando o caráter crônico e destrutivo da artrite reumatoide (AR), que pode levar a importante limitação funcional, perda da capacidade laboral, diminuição da qualidade de vida, menor sobrevida e também a elevado risco cardiovascular, é necessário identificar e tratar precocemente os componentes da síndrome metabólica (SM), bem como acompanhar a atividade da doença, na expectativa de melhores desfechos em curto prazo e modificação da evolução dessa patologia a longo prazo.

A justificativa do presente estudo é advinda da necessidade de um melhor entendimento da presença de fatores de risco cardiovasculares relacionados à síndrome metabólica e suas associações com atividade da AR no contexto da prática clínica no Brasil.

É necessário, tanto conhecermos a SM e agirmos para preveni-la nos pacientes com risco, quanto um melhor acompanhamento nutricional.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

- Avaliar a prevalência e a incidência da SM em uma coorte de pacientes portadores de AR.

5.2. Objetivo secundário

- Avaliar a prevalência e a incidência da SM em uma coorte de pacientes portadores de AR e sua relação com IMC e atividade da doença.

6. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002;4 Suppl 3:S265-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110146>
2. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2006 May;18(3):289–97. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002281-200605000-00013>
3. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mædica (Buchar)* [Internet]. 2012;7(2):148–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3557423&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* [Internet]. 2002;4(5):R5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12223108>
5. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* [Internet]. 2003 Dec 16;108(24):2957–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676136>
6. del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O’Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov;52(11):3413–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255018>
7. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2011 Jun;51(3):207–19. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042011000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
8. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* [Internet]. 2009 Nov;67(5):425–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837205>
9. Meigs JB. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X) [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 13]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/the-metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x>
10. de Groot L, Jager NA, Westra J, Smit AJ, Kallenberg CGM, Posthumus MD, et

- al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology* [Internet]. 2015 Jul;54(7):1257–61. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/keu459>
11. Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov;52(11):3333–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21410>
 12. 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. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Sep;69(9):1580–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699241>
 13. Villeneuve E, Nam J, Emery P. Editorial: Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Rev Bras Reum.* 2010;50(5):481–6.
 14. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski SOS. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reum.* 1993;33:169–73.
 15. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Nov;52(11):3433–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255021>
 16. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Sep;62(9):2662–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506214>
 17. Brasington Jr RD. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: MosbyElsevier; 2008.
 18. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M. *Rheumatology* [Internet]. 6th ed. Philadelphia: ElsevierMosby; 2015. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=BRwPDQAAQBAJ>
 19. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* [Internet]. 1993 Mar;20(3):579–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478878>
 20. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1980 Feb;23(2):137–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7362664>

21. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* [Internet]. 2003 Jan;30(1):167–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508408>
22. Braun J, Krüger K, Manger B, Schneider M, Specker C, Trappe HJ. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2017 Mar 24;114(12):197–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407841>
23. Klareskog L, Wedrén S, Alfredsson L. On the origins of complex immune-mediated disease: the example of rheumatoid arthritis. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2009 Apr;87(4):357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19159118>
24. Torigoe D, Laurindo I. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Rev Bras Reum.* 2006;46(Sup.1):60–6.
25. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Mar;73(3):492–509. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
26. Mota LMH da, Cruz BA, Albuquerque CP de, Gonçalves DP, Laurindo IMM, Pereira IA, et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015 Nov;55(6):512–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500415001278>
27. Grundy SM. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* [Internet]. 2005 Oct 25;112(17):2735–52. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
28. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2012 Apr;52(2):152–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
29. de Campos OAM, Nazário NO, de Magalhães Souza Fialho SC, Fialho GL, de Oliveira FJS, de Castro GRW, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;56(2):138–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502115001054>
30. 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* [Internet]. 2008 Dec

- 15;59(12):1690–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035419>
31. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Sep;71(9):1524–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425941>
 32. El-Aty MA, Mabry R, Morsi M, Al-Lawati J, Al-Riyami A, El-Sayed M. Metabolic Syndrome and Its Components: Secondary analysis of the World Health Survey, Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* [Internet]. 2014 Nov 14;14(4):e460–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205056/>
 33. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* [Internet]. 2009 Oct 20;120(16):1640–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654>
 34. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2001 May 16;285(19):2486–97. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.285.19.2486>
 35. World Health Organization, Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
 36. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jul;73(7):1301–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24796336>
 37. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* [Internet]. 2010 Sep;2(3):180–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923483>
 38. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* [Internet]. 2015 May 19;313(19):1973–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988468>
 39. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

- (Abeso). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010 [Internet]. Itapevi: AC Farmacêutica; 2009. 11-83 p. Available from: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf
40. Xiao J, Huang J-P, Xu G-F, Chen D-X, Wu G-Y, Zhang M, et al. Association of alcohol consumption and components of metabolic syndrome among people in rural China. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2015;12:5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745507>
 41. Urashima M, Wada T, Fukumoto T, Joki M, Maeda T, Hashimoto H, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in a 22 , 892 Japanese Population and. *Japan Med Assoc J*. 2005;48(9):441–50.
 42. da Cunha VR, Brenol C V, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2012 May;41(3):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416768>
 43. de Oliveira BMGB, Medeiros MM das C, de Cerqueira JVM, de Souza Quixadá RT, de Oliveira ÍMX. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* [Internet]. 2016 Mar;56(2):117–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502115000905>
 44. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic –report of a WHO consultation on obesity [Internet]. Geneva: WHO. Technical Report Series 894; 1988. Available from: <http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/en/index.html>
 45. Domsic R, Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S. Prevention of cardiovascular disease in patients with rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2006 Aug;20(4):741–56. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694206000465>
 46. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, Dixey J, Andrew Walsh D, Kiely P, et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017 Jan;69(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564223>
 47. Castillo-Hernandez J, Maldonado-Cervantes MI, Reyes JP, Patiño-Marin N, Maldonado-Cervantes E, Solorzano-Rodriguez C, et al. Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol (English Ed)* [Internet]. 2017 Jul;57(4):320–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502117300081>
 48. Hill CL, Wilsdon TD. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Aust Prescr*. 2017;40(2).

49. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2017 Aug;8(4):639–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316139>
50. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KMJ, et al. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2007 Dec 18;47(4):500–6. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ken022>
51. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Feb;63(2):261–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20343>
52. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 Nov 29;18(1):277. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27894341>
53. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2008 Feb;196(2):756–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266963>
54. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Jan;66(1):28–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793841>
55. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Sep;54(9):2765–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947779>
56. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2007 Jun;4(2):130–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654447>
57. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2004 May;31(5):867–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124244>
58. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with

- atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2005 Mar;32(3):435–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742434>
59. Tantayakom P, Koolvisoot A, Arromdee E, Chiowchanwisawakit P, Muangchan C, Katchamart W. Metabolic syndrome is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2016 Oct;83(5):563–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X16000427>
60. Xavier RM. Artrite reumatóide - Artigos para profissionais da saúde [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 13]. Available from: www.ufrgs.br/ligadereumatologia
61. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2005 Apr;84:3–28. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
62. Ramírez Huaranga MA, Mínguez Sanchez MD, Zarca Diaz de la Espina MÁ, Espinoza Pardos PJ, Romero Aguilera G. Qué papel juega la actividad de la enfermedad en el riesgo cardiovascular de la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2017 Apr; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X17300839>
63. Rocha E. Síndrome metabólica – uma entidade com indefinições mas que é útil identificar na pratica clinica. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(12):1531–7.
64. Boo S, Oh H, Froelicher ES, Suh C-H. Knowledge and perception of cardiovascular disease risk among patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0176291. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437445>
65. Salinas MJH, Bertoli AM, Lema L, Saucedo C, Rosa J, Quintana R, et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 Dec;19(8):439–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263146>
66. Abourazzak FE, Mansouri S, Najdi A, Tahiri L, Nejjari C, Harzy T. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a cross-sectional study of 179 cases. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 Nov;33(11):1549–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647982>
67. Zafar ZA, Mahmud TH, Rasheed A, Wagan AA. Frequency of metabolic syndrome in Pakistani cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2016 Jun;66(6):671–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339567>
68. Müller R, Kull M, Pölluste K, Aart A, Eglit T, Lember M, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017 Jan;37(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084374>

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM UMA COORTE DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE: RELAÇÃO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E ATIVIDADE DA DOENÇA

Susana Ferreira Krampe 1, Nicole Pamplona Bueno de Andrade 1, Viviane da Cunha 2, Claiton Viegas Brenol 1.

Correspondências para: Susana Ferreira Krampe. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350/645, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brasil e-mail:susanafkrampe@gmail.com

1 Serviço de Reumatologia, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA)-UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

2 Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, Brasil

Resumo

Objetivo: Avaliar a evolução dos componentes da síndrome metabólica ao longo de 8 anos de acompanhamento e sua relação com os parâmetros de atividade de doença e IMC.

Métodos: Uma coorte prospectiva de 283 pacientes com AR foi estudada entre 2008 e 2016. Destes, 187 indivíduos continuavam em acompanhamento e concordaram em ser reavaliados no período entre janeiro e novembro de 2016, seguindo os mesmos protocolos, instrumentos, medidas antropométricas e exames laboratoriais do estudo anterior. A perda amostral de 96 indivíduos foi caracterizada por 34 missing, 16 em tratamento externo/outra equipe e 46 óbitos: DCV(33), falência múltipla de órgãos(5), diabetes descompensada(3), pneumonia(2) câncer de pulmão(2) e tumor cerebral(1). Na avaliação de síndrome metabólica (SM), foi utilizada a avaliação do *National Cholesterol Education Program* (NCEP). A atividade da doença foi avaliada através da *Disease Activity Score* (DAS28). Além disso, foram realizadas avaliações clínica, antropométrica e bioquímica. Foi realizado um modelo multivariado para investigar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de SM.

Resultados: A amostra foi composta por 158 mulheres (84,5%) e a idade média foi de $61,4 \pm 10,9$ no final do período. Houve aumento significativo da prevalência de SM (43,9% vs 59,4%; $p < 0,01$). Também foram observados redução significativa do DAS 28 ($3,87 \pm 1,43$ vs $3,52 \pm 1,36$; $p = 0,006$) e dos níveis de HDL e de pressão arterial sistólica e diastólica. ($p < 0,001$). Observou-se associação significativa da presença de SM com a idade, sendo que os pacientes mais jovens eram os pacientes sem SM na primeira avaliação (independente de permanecer sem SM ou desenvolver a condição na segunda avaliação). Os pacientes que se mantiveram com SM nas duas avaliações foram aqueles com IMC mais elevado. Dos 111 pacientes com SM na segunda avaliação, 38 (20,3%) não tinham essa condição no início do seguimento. Após ajuste pelo modelo multivariado, o aumento de IMC (RR 1,12, IC 95% 1,02 - 1,23), PCR (RR 1,01; IC 95% 1-1,02), DAS 28 basal (RR 2,15 IC 95% 1,03-4,48) e maior dose de prednisona na 1ª avaliação (RR 1,05; IC 95% 1,02-1,08) foram fatores independentemente associados com o surgimento de SM.

Conclusão: Ao longo de 8 anos de acompanhamento, houve um aumento de casos de SM nesta coorte de pacientes com AR estabelecida. A associação do surgimento de SM com parâmetros de atividade de doença sugere que o melhor controle do processo inflamatório pode melhorar tanto o prognóstico articular, quanto o prognóstico de doença cardiovascular na AR.

Palavras Chaves: Artrite Reumatoide; Síndrome Metabólica; DAS28 e IMC.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica que, caso não adequadamente tratada, pode levar à destruição e à deformidades articulares e com consequente incapacidade funcional progressiva. Sabe-se que portadores de AR, sobretudo aqueles com doença ativa, apresentam anormalidades no perfil lipídico, como baixos níveis do colesterol de alta densidade de lipoproteínas (HDL) e elevados níveis de triglicerídeos e menor sensibilidade à insulina. Estas características comuns de aspectos clínicos e laboratoriais, onde estão incluídas também a obesidade central e o aumento da pressão arterial, compõem a síndrome metabólica (SM). A presença desta síndrome, em portadores de AR, acelera o processo de aterosclerose e inflamação, dobrando o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais¹⁻⁴.

A AR e a SM são consideradas doenças com características em comum que podem aumentar o risco de doença cardiovascular. Frequências mais altas de resistência à insulina e SM foram relatadas em pacientes com AR, com a frequência de SM em pacientes com AR variando de 14 a 56%. Esta variação pode ser explicada por diferenças na definição de SM, juntamente com diferenças na etnia, área geográfica, desenho do estudo e população estudada⁵.

O alvo do tratamento da AR é a remissão, por isso na base terapêutica encontram-se drogas modificadoras do curso de doença (DMCD) sintéticas ou biológicas, responsáveis por reduzir ou reverter sinais e sintomas que interfiram na qualidade de vida, incapacidade e progressão de dano articular⁶. O manejo terapêutico adequado pode permitir o melhor controle da atividade da doença resultando em aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida desses

indivíduos. O diagnóstico e tratamento precoces da AR podem melhorar as condições dos fatores de risco para a SM e, desta forma, melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes.

O objetivo desse estudo foi avaliar a evolução dos componentes da SM em pacientes com AR estabelecida em um acompanhamento de longo prazo, além de correlacionar a variação desses parâmetros clínicos e laboratoriais da doença.

Métodos

Pacientes e desenho do estudo

Uma coorte prospectiva foi realizada com 283 pacientes, descrita previamente em Cunha et al⁷, portadores de AR, em acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2008 e 2016. Destes, 187 indivíduos foram reavaliados no período entre janeiro e novembro de 2016.

A SM foi definida de acordo com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP)⁷. A atividade da doença foi avaliada através da *Disease Activity Score* (DAS28). Além disso, foram realizadas avaliação clínica, avaliação bioquímica e avaliação antropométrica dos pacientes. Para evitar viés de aferição para as variáveis de maior subjetividade que podem variar entre avaliadores, como é o caso do DAS 28 e das medidas de circunferência de quadril e de abdômen, o investigador que examinou os pacientes, foi sempre o mesmo.

O presente estudo foi submetido e avaliado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, respeitando suas normas e orientações. Todos os participantes assinaram um novo TCLE contemplando as normativas vigentes, por se tratar de uma nova pesquisa, como novos pesquisadores.

Avaliação

Os pacientes foram agendados para reavaliação e seguiram o seguinte protocolo: avaliação clínica, antropométrica, bioquímica e medida da pressão arterial (apêndice); avaliação da atividade da doença (anexo 2).

Avaliação clínica: Foi preenchido um questionário com questões sobre idade, tempo de diagnóstico da doença, medicamentos em uso, diagnóstico prévio de doença cardiovascular (DCV) - angina, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral. Também foi verificada a medida da pressão arterial (PA), através da média de duas medidas consecutivas, antes e após a entrevista.

Avaliação antropométrica: Foram mensurados peso em quilogramas(kg) e estatura em centímetros (cm). As medidas foram realizadas conforme o preconizado pela Organização Mundial da Saúde⁸. Peso e altura foram utilizados no cálculo do Índice de Massa Corporal(IMC) = $\text{Peso}/\text{Altura}^2$, que foi classificado de acordo com a OMS⁸. A medida da circunferência da cintura (CC) foi realizada entre a crista ilíaca ântero-superior e a última costela. A aferição foi feita em cm, com o instrumento de aferição apresentando variação da escala em milímetros (mm)⁹.

Exames Laboratoriais: Colesterol Total, HDL-c, Triglicerídeos, Glicemia em Jejum, Insulina em Jejum e Proteína C-Reativa (PCR) ultrasensível foram realizados no laboratório de análises clínicas do HCPA. O LDL-c foi obtido pelo cálculo de Friedewald: $LDL-c = (CT - HDL-c - TG/5)$; quando TG sérico $<400\text{mg/dl}$. A resistência à insulina (RI) foi avaliada através do cálculo do índice HOMA = $\text{glicose em jejum} \times 0,0555 \times \text{insulina em jejum} / 22,59$ e o resultado foi considerado positivo quando $>2,114^{11}$, somente quando TG $> 400\text{ mg/dl}$

Atividade da AR: Foi avaliada através do Disease Activity Score - 28 (DAS-28), um instrumento específico, para avaliar a atividade da doença. Considera-se alta atividade da doença o resultado $>5,1$; moderada de 3,2 a 5,1; baixa $\leq 3,2$ e remissão $\leq 2,6^{12}$.

Diagnóstico de SM: Foi considerado o critério adotado pelo NCEP ATP III⁷

Medicamentos: o uso das Drogas Modificadas do Curso da Doença (DMCD) foi avaliado pelos prontuários dos pacientes.

Potenciais vieses

Para evitar viés de aferição para as variáveis de maior subjetividade que podem variar entre avaliadores, como é o caso do DAS 28 e das medidas de circunferência de quadril e de abdômen, o investigador que examinou os pacientes, foi sempre o mesmo.

Análise Estatística

Os dados foram analisados através do pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 21.0. A normalidade das variáveis quantitativas foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, para a definição dos testes paramétricos ou não-paramétricos. Foram construídos os deltas das variáveis estudadas, utilizando a diferença entre as duas avaliações.

As representações das variáveis qualitativas foram realizadas por frequência absoluta e relativa. As representações das variáveis quantitativas foram feitas pela média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica.

Para comparar os tempos (1ª e 2ª avaliações) das variáveis foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas. Em caso de assimetria, o teste de Wilcoxon foi aplicado. Para as variáveis categóricas, o teste de McNemar foi utilizado.

Para comparar médias entre os quatro grupos de Síndrome Metabólica, a Análise de Variância (ANOVA) em conjunto com o teste de Tukey foi aplicado. Em caso de assimetria, os testes de Kruskal-Wallis e de Dunn foram utilizados, respectivamente. Na comparação de variáveis categóricas, o teste qui-quadrado de Pearson foi aplicado.

A correlação de Pearson foi realizada para verificar o grau de relação entre as variáveis.

Para controle de fatores confundidores, a análise de Regressão de Poisson multivariada foi utilizada. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise bivariada.

Foram considerados significativos $p \leq 0,05$.

Resultados

Dentre 187 pacientes reavaliados, 29 (15,5%) eram homens e 158 (84,5%) mulheres. A amostra caracterizou-se por média de idade de início da doença em 53,5 anos, preponderantemente de raça branca (85%) e baixa escolaridade (até primeiro grau completo; 72%). A caracterização da amostra está apresentada na Tabela 1.

Tabela a 1: Caracterização da amostra

Variáveis	n=187
Idade na 1ª avaliação (anos) – média ± DP	53,9 ± 11,0
Idade na 2ª avaliação (anos) – média ± DP	61,4 ± 10,9
Sexo – n(%)	
Masculino	29 (15,5)
Feminino	158 (84,5)
Raça – n(%)	
Branca	159 (85,0)
Negra	20 (10,7)
Parda	6 (3,2)
Escolaridade – n(%)	
Analfabeto	2 (1,1)
Primeiro grau incompleto	94 (50,3)
Primeiro grau completo	41 (21,9)
Segundo grau incompleto	11 (5,9)
Segundo grau completo	21 (11,2)
Superior incompleto	1 (0,5)
Superior completo	5 (2,7)
Pós-graduação	12 (6,4)
Idade do diagnóstico (anos) – média ± DP	53,5 ± 11,4

Tabela a 2: Comparação entre os pacientes com AR na distribuição dos componentes, atividade da doença e prevalência de SM ao longo do tempo

Variáveis	1ª avaliação (n=187)	2ª avaliação (n=187)	p
HDL	58,7 ± 16,1	55,2 ± 15,7	<0,001
Triglicerídeos	127,7 ± 57,0	134,8 ± 59,8	0,067
Glicose	93,9 ± 20,9	97,7 ± 29,1	0,042
IMC	26,9 ± 5,1	27,3 ± 5,2	0,069
Circunferência cintura	92,9 ± 13,1	92,3 ± 14,1	0,252
Pressão Arterial Sistólica	139,1 ± 23,5	130,6 ± 24,9	<0,001
Pressão Arterial Diastólica	85,9 ± 12,6	82,5 ± 12,0	<0,001
PCR	5,5 (0,16-161)	5,4 (0,75-73,9)	0,069
DAS28	3,87 ± 1,43	3,52 ± 1,36	0,006
Atividade de doença moderada/alta (>3,2)	126 (67,4)	101 (54,0)	0,006
HAQ	1,1 (0,5-1,6)	1,1 (0,4-1,6)	0,990
SM	82 (43,9)	111 (59,4)	<0,001

Quando avaliados os fatores de risco para SM (Tabela 2), foi observada redução estatisticamente significativa da atividade da doença, avaliada pela DAS 28, níveis de HDL e pressóricos. Por outro lado, houve aumento significativo nos níveis de glicemia e síndrome metabólica (SM). As unidades utilizadas para os dados

tabulados da tabela acima foram as seguintes: mg/dl para: HDL, Triglicérides, Glicose e PCR. O IMC foi em centímetros (cm) e as PAs em mmHg.

Tabela a 3: Uso de medicação ao longo do tempo

Variáveis	1ª avaliação (n=187)	2ª avaliação (n=187)	p
Uso de Prednisona	104 (55,6)	73 (39,0)	<0,001
Dose de Prednisona	5 (0-10)	0 (0-5)	<0,001
Metotrexato	152 (81,3)	140 (74,9)	0,096
Dose de Metotrexato	15 (10-20)	15 (0-20)	0,002
Hidroxicloroquina	18 (9,6)	10 (5,3)	0,096
Difosfato de cloroquina	33 (17,6)	7 (3,7)	<0,001
Sulfasalazina	16 (8,6)	11 (5,9)	0,424
Leflunomida	43 (23,0)	76 (40,6)	<0,001
Biológicos	5 (2,7)	34 (18,2)	<0,001

Quando avaliados os aspectos relacionados a medicação (Tabela 3), foi observada redução estatisticamente significativa do uso e dose de prednisona, dose de metotrexato e uso de difosfato de cloroquina. Também foi observado aumento significativo do uso de leflunomida e biológicos. A unidade das doses dos medicamentos utilizados foram em miligramas (mg).

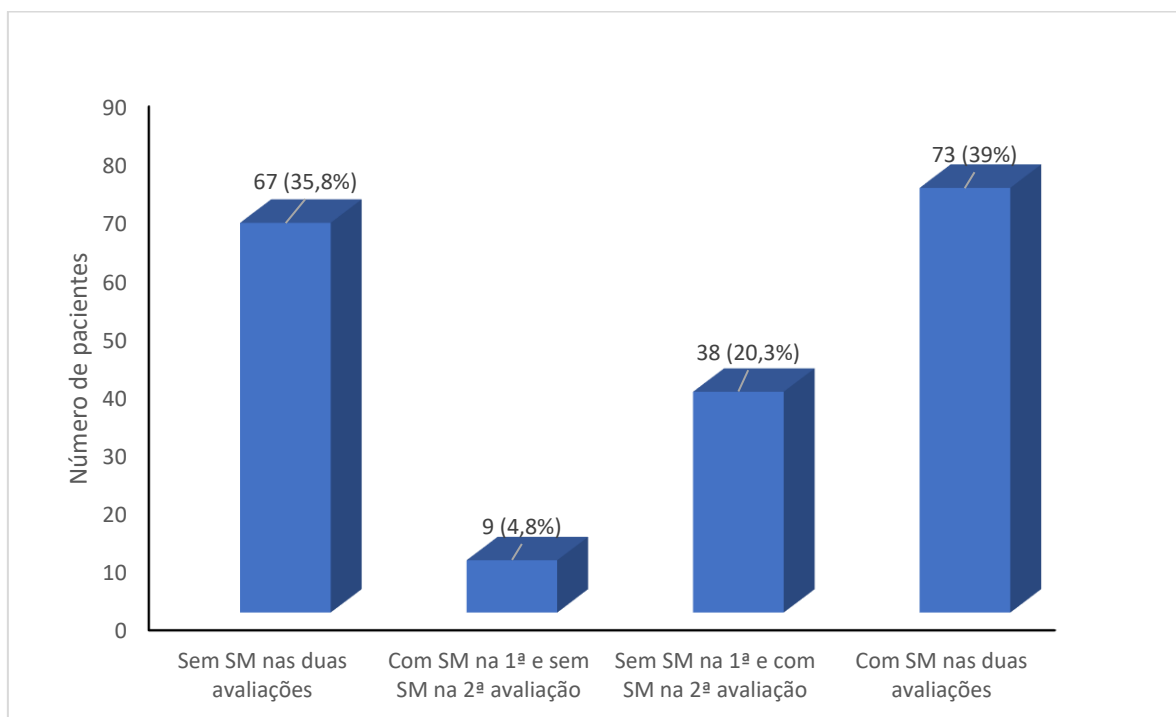


Figura a 1: Distribuição da amostra quanto a Síndrome Metabólica nas duas avaliações

Do total da amostra, apenas nove pacientes (4,8%) deixaram de ter síndrome metabólica no seguimento. No entanto, 38 (20,3%) não tinham SM e passaram a ter essa condição na segunda avaliação. As demais (aproximadamente 75%), não mudaram sua condição clínica durante o seguimento, ou permanecendo sem SM (35,8%) ou mantendo a SM (39%), conforme apresenta a figura 1.

Tabela a 4: Associações com as mudanças na SM

Variáveis*	Sem SM nas 2 avaliações (n=67)	Com SM na 1ª e sem SM na 2ª avaliação (n=9)	Sem SM na 1ª e com SM na 2ª avaliação (n=38)	Com SM nas 2 avaliações (n=73)	P
Idade na 1ª avaliação (anos)	51,5 ± 12,6 ^a	60,2 ± 8,6 ^{ab}	51,9 ± 9,6 ^a	56,5 ± 9,7 ^b	0,008
Sexo					0,074
Masculino	16 (23,9)	1 (11,1)	2 (5,3)	10 (13,7)	
Feminino	51 (76,1)	8 (88,9)	36 (94,7)	63 (83,6)	
IMC					
1ª avaliação	24,4 ± 4,2 ^a	27,3 ± 6,0 ^{ab}	26,1 ± 3,1 ^a	29,7 ± 5,3 ^b	<0,001
2ª avaliação	25,4 ± 5,3 ^a	26,9 ± 6,1 ^{ab}	27,5 ± 3,8 ^{ab}	29,1 ± 5,2 ^b	<0,001
Delta	1,01 ± 2,56 ^b	-0,41 ± 2,64 ^{ab}	1,38 ± 3,31 ^b	-0,59 ± 2,81 ^a	0,001
DAS28					
1ª avaliação	3,5 ± 1,5 ^a	3,6 ± 1,4 ^{ab}	4,3 ± 1,5 ^b	4,0 ± 1,3 ^{ab}	0,032
2ª avaliação	3,3 ± 1,3	4,5 ± 2,4	3,7 ± 1,1	3,5 ± 1,3	0,052
Delta	-0,2 ± 1,7	0,9 ± 2,4	-0,6 ± 1,6	-0,5 ± 1,6	0,076
Atividade de doença moderada/alta (>3,2)					
1ª avaliação	38 (56,7)	6 (66,7)	31 (81,6)	51 (69,9)	0,067
2ª avaliação	32 (47,8)	6 (66,7)	25 (65,8)	38 (52,1)	0,276
Dose de Prednisona					
1ª avaliação	5 (0-10) ^{ab}	0 (0-6,3) ^a	10 (0-10) ^b	0 (0-10) ^a	0,031
2ª avaliação	0 (0-5)	0 (0-3,2)	0 (0-5,6)	0 (0-5)	0,506
Delta	0,0 (-1,0a0,0)	0 (0-0)	0,0 (-1,0a0,0)	0,0 (0,0a0,0)	0,539

As letras **(a,b e ab)** possuem os seguintes significados: **a** diferente de **b**, logo possuem diferença significativa. O **ab** não difere nem do **a** nem do **b**.

Quando associadas as variáveis com as mudanças na SM (Tabela 4), observou-se associação significativa com idade, sendo que os pacientes mais jovens eram os pacientes sem SM na primeira avaliação (independente de permanecer sem SM ou desenvolver a condição na segunda avaliação). Observou-se também que os pacientes que se mantiveram com SM nas duas avaliações são as com IMC mais elevado tanto na primeira quanto na segunda avaliação, destacando para o aumento significativo de IMC para os pacientes que não tinham SM e passaram a ter essa

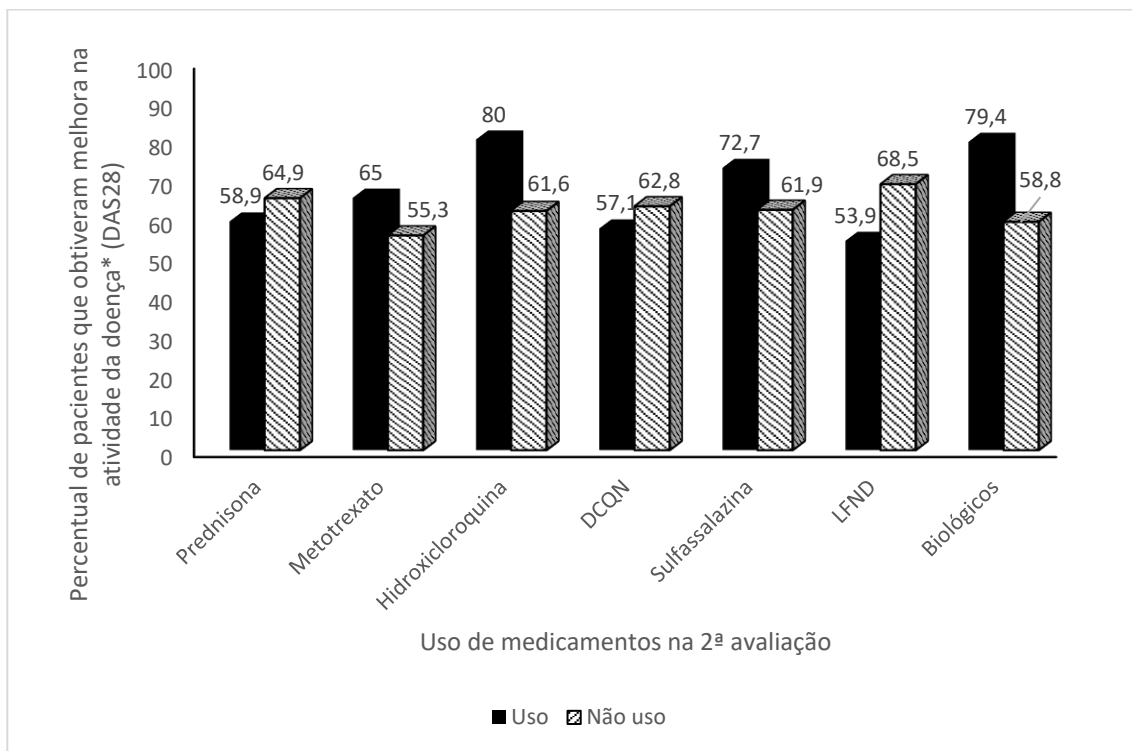
condição. Neste grupo, foi encontrado também um escore DAS 28 dose de prednisona significativamente mais elevado.

Tabela a 5: Análise de Regressão de Poisson multivariada para avaliar fatores independentemente associados com o desenvolvimento de SM

Variáveis	Risco Relativo	IC 95%	P
Idade na 1ª avaliação (anos)	1,01	0,99 – 1,03	0,566
Sexo			
Masculino	1,00		
Feminino	3,18	0,75 – 13,5	0,116
IMC (Variação)	1,12	1,02 – 1,23	0,018
PCR 1ª avaliação	1,01	1,00 – 1,02	0,001
DAS28 (Atividade moderada/alta) 1ª avaliação	2,15	1,03 – 4,48	0,041
HAQ 1ª avaliação	0,71	0,46 – 1,08	0,110
Uso de Prednisona 1ª avaliação	1,41	0,81 – 2,48	0,226
Dose de Prednisona 1ª avaliação	1,05	1,02 – 1,08	0,001

Como o grupo que desenvolveu SM ao longo do seguimento apresentou diferenças significativas importantes nas análises da Tabela 4, foi realizado um modelo multivariado para investigar possíveis fatores de risco para essa condição específica, visto que no grupo que houve melhora (deixaram de ter SM), o número era muito pequeno de pacientes (n=9). Após o ajuste pelo modelo multivariado, permaneceram associados significativamente com o desfecho, a variação de IMC, PCR, DAS 28 e dose de prednisona na 1ª avaliação (Tabela 5).

Para pacientes que aumentam 1kg/m² no IMC em oito anos de seguimento, há um aumento na incidência de SM em 12%. Além disso, a cada unidade nos níveis de PCR na 1ª avaliação, há um aumento de 1% no risco de desenvolver SM ao longo do seguimento. Também os pacientes que tem uma atividade de doença moderada/alta na 1ª avaliação têm um aumento no risco de desenvolver SM em 115%. Por fim, a cada aumento de uma unidade na dose de prednisona na 1ª avaliação, há um aumento 5% na probabilidade de desenvolver SM.



*considerado melhora se o paciente reduziu qualquer ponto no escore da DAS28 da 1ª para a 2ª avaliação

Figura a 2: Associação entre o uso de medicamentos na segunda avaliação e a melhora da atividade da doença pela DAS 28

Quando comparado o uso de medicamentos com a melhora da atividade da doença, somente o uso de biológicos se associou significativamente com a melhora na pontuação da DAS28 da 1ª para a 2ª avaliação ($p=0,041$), sendo que dos pacientes que utilizam essa medicação, 79,4% obtiveram melhora e dos que não utilizavam a medicação 58,8% obtiveram melhora, com diferença de 20,6%. Para as demais medicações, as diferenças não foram significativas ($p>0,05$).

Discussão

A AR e a SM são consideradas doenças com características comuns que podem aumentar o risco de incidência de doenças cardiovasculares¹². Este fato faz com que pesquisadores foquem seus estudos na prevalência de SM em pacientes com AR. Desta forma, buscamos acompanhar pacientes com AR e manifestação de SM, por um período de 8 anos, que verificou aumento da prevalência de SM em 15 %, tendo sido associado com parâmetros de atividade de doença, uso de corticoide e IMC.

Nossos resultados se assemelharam a estudos anteriores com perfil demográfico semelhante. O estudo de Tantayakom et al.¹³, com 267 indivíduos, no período entre 2011 a 2015, no qual foram analisados os dados clínicos e laboratoriais de pacientes com AR e SM, também de acordo com o NCEP ATP III, 88% da amostra eram mulheres com média de idade e desvio padrão igual a $59 \pm 11,1$ anos. Em outro estudo com 91 indivíduos que apresentaram AR precoce e alto índice de SM com associação à SM em 35,2%, Muller et al¹⁴, encontraram relação entre idade e sexo, onde a idade média foi 52 anos e 72,5% mulheres.

A relação entre AR e SM tem sido amplamente estudada porque a prevalência de SM em pacientes com AR é mais alta quando comparada com a população geral¹²⁻¹⁶. Um estudo argentino¹⁷ que avaliou a prevalência e a correlação da SM com a AR em 409 pacientes, constatou-se que a frequência de SM foi de 30% segundo critérios do NCEP ATP III e 35% segundo os critérios do IDF. Abourazzak et al.¹⁸, investigaram no Marrocos, a prevalência de SM em 179 pacientes com AR por um período de 17 meses. A prevalência de SM nos pacientes com AR variou de 24,6 a 30,7%, de acordo

com as definições utilizadas (NCEP ATP III, IDF e American Association of Clinical Endocrinologists). Já o estudo transversal realizado no Nordeste do Brasil¹⁹, com 110 pacientes com AR, a prevalência de SM foi de 50%, segundo critérios do NCEP ATP III e 53,4% segundo o IDF. Numa coorte¹⁵ com 384 pacientes paquistaneses portadores de AR, acompanhados entre julho de 2014 e junho de 2015, a SM foi encontrada em 120 (31,3%), pelos critérios da NCEP ATP III. Nossos resultados, seguindo os critérios da IDF, foram de 31,55% de freqüência de SM nos pacientes acompanhados, mostrando semelhança com a literatura internacional.

Percebe-se que os estudos realizados apresentam variações entre a prevalência da SM nos pacientes com AR. No entanto, esses valores estão de acordo com a prevalência mundial que é estimada entre 14 e 63%, um grande intervalo, justificado pelas diferenças de fatores epidemiológicos e metodológicos, como as características próprias da população estudada, procedência dos pacientes, critérios seguidos para a determinação de SM e delineamento dos estudos.

Como os pacientes com AR apresentam uma maior prevalência de SM, existe a necessidade de que a gestão terapêutica seja eficaz, diminuindo-se a possibilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares. Em nosso estudo, encontramos relação entre colesterol e triglicerídeos e entre as pressões arteriais sistólica e diastólica, o que pode elevar ainda mais os riscos de morbimortalidade desses pacientes.

As correlações encontradas e descritas na tabela 2 estão dentro do quadro esperado, porém são fracas ou moderadas. Provavelmente, isto ocorreu porque outros fatores não avaliados influenciaram no desfecho.

Com o passar dos anos surgem novos medicamentos para tratamento dessa patologia e, nos últimos 15 anos, surgiram novos medicamentos para tratamento da AR, incluindo os chamados biológicos. Esses que visam a remissão da doença trazem uma importante melhora nas condições de vida dos pacientes AR, diminuindo o número dos que apresentam deformidades graves e incapacidade funcional, melhorando a qualidade de vida.

O nível de atividade da doença é considerado como um fator que pode aumentar a incidência de SM nos pacientes com AR. Mas é comum a representação da atividade da doença em muitas pesquisas²¹⁻²⁴. No acompanhamento de nossos pacientes, tivemos a diminuição da atividade da doença, baseado na DAS²⁵, de $3,88 \pm 1,4$ para $3,54 \pm 1,35$, com diferença estatisticamente significativa.

Conclusão

Ao longo de 8 anos de acompanhamento, houve um aumento de casos de SM nesta coorte de pacientes com AR estabelecida. Neste contexto o melhor controle do processo inflamatório pode melhorar tanto o prognóstico articular, quanto o prognóstico nos pacientes com AR, sendo que o cuidado no tratamento foi fundamental.

Referencias

1. Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I. & Vrabie, C. D. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mædica (Buchar)* **7**, 148–52 (2012).
2. Dessein, P. H., Stanwix, A. E. & Joffe, B. I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* **4**, R5 (2002).
3. Sattar, N., McCarey, D. W., Capell, H. & McInnes, I. B. Explaining how 'high-grade' systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* **108**, 2957–63 (2003).
4. del Rincón, I., Freeman, G. L., Haas, R. W., O'Leary, D. H. & Escalante, A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* **52**, 3413–23 (2005).
5. Hallajzadeh, J. *et al.* Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **12**, e0170361 (2017).
6. Klareskog, L., Wedrén, S. & Alfredsson, L. On the origins of complex immune-mediated disease: the example of rheumatoid arthritis. *J. Mol. Med. (Berl)*. **87**, 357–62 (2009).
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and T. of H. B. C. in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **285**, 2486–2497 (2001).
8. WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 854*, (World Health Organization, 1995).
9. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). III Diretriz brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* **77**, 2–19 (2001).
10. Klimiuk, P. A., Yang, H., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin. Immunol.* **90**, 65–78 (1999).
11. Harris, E. D. & Schur, P. H. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. This topic last update: outubro 14, 2009. (2009). Available at: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis>. (Accessed: 13th July 2014)
12. Aviña-Zubieta, J. A. *et al.* Risk of cardiovascular mortality in patients with

- rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* **59**, 1690–7 (2008).
13. Tantayakom, P. *et al.* Metabolic syndrome is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine* **83**, 563–567 (2016).
 14. Müller, R. *et al.* The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol. Int.* **37**, 21–27 (2017).
 15. Zafar, Z. A., Mahmud, T. H., Rasheed, A. & Wagan, A. A. Frequency of metabolic syndrome in Pakistani cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Pak. Med. Assoc.* **66**, 671–6 (2016).
 16. Upchurch, K. S. & Kay, J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. **51 Suppl 6**, vi28-36 (2012).
 17. Salinas, M. J. H. *et al.* Prevalence and correlates of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. *J. Clin. Rheumatol.* **19**, 439–43 (2013).
 18. Abourazzak, F. E. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a cross-sectional study of 179 cases. *Clin. Rheumatol.* **33**, 1549–55 (2014).
 19. de Oliveira, B. M. G. B., Medeiros, M. M. das C., de Cerqueira, J. V. M., de Souza Quixadá, R. T. & de Oliveira, Í. M. X. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Rev. Bras. Reumatol. (English Ed.)* **56**, 117–125 (2016).
 20. McInnes, I. B. & Schett, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2205–19 (2011).
 21. Lee, S.-G. *et al.* Is the frequency of metabolic syndrome higher in South Korean women with rheumatoid arthritis than in healthy subjects? *Korean J. Intern. Med.* **28**, 206–15 (2013).
 22. Hernández-Hernández, V., Ferraz-Amaro, I. & Díaz-González, F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. **53**, 722–31 (2014).
 23. Bilecik, N. A., Tuna, S., Samancı, N., Balcı, N. & Akbaş, H. Prevalence of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and effective factors. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **7**, 2258–65 (2014).
 24. Bartlett, D. B. *et al.* A novel inflammatory biomarker, GlycA, associates with disease activity in rheumatoid arthritis and cardio-metabolic risk in BMI-matched controls. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 86 (2016).
 25. Wabe, N. *et al.* Adherence to combination DMARD therapy and treatment outcomes in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of new and existing DMARD users. *Rheumatol. Int.* **37**, 897–904 (2017).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa dissertação constatamos a existência do benefício da estratégia de tratamento baseado em metas em pacientes com AR. Conforme o estudo realizado, os pacientes que utilizaram os DMCD biológicos, foi constatado a remissão ou a baixa atividade da doença. Este teve o objetivo de avaliar o tratamento baseado em metas a longo prazo nos pacientes com doença estabelecida. Quanto maior o tempo de evolução da AR e maior período de observação é possível um resultado mais fidedignos a nossa realidade. O período de realização deste estudo coincidiu com o período de introdução das DMCD biológicas e devido a esta mudança de paradigmas no tratamento da AR, foi possível fazer uso da grande contribuição dessas medicações, principalmente para paciente com doença severa.

8. PERSPECTIVAS

O Tratamento baseado em metas sobre o acompanhamento de pacientes com AR tem tido resultados bastante satisfatórios e superiores aos demais. Há necessidade de avaliar quais são os fatores que diferenciam um tratamento do outro, tais como: ajuste do tratamento, reconsulta entre outros.

O exame físico e clínico tem fornecido informações adicionais, especialmente em pacientes com deformidades.

Os pacientes portadores de AR apresentam maior risco cardiovascular do que a população geral.

O tratamento de pacientes com AR e SM deve continuar sendo estudados através de estudos controlados e prospectivos.

APÊNDICE

Protocolo de Pesquisa

Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Serviço de Reumatologia

Prevalência de Síndrome Metabólica e avaliação da atividade da doença em uma Coorte de pacientes com Artrite Reumatóide Data da Avaliação: ____/____/____

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nome do Paciente: _____ Prontuário: _____

Idade: ____ anos Data de Nascimento: ____/____/____ Sexo: () F () M

Tempo de diagnóstico da doença: _____

Medicamentos em uso: _____

Diagnóstico prévio de DCV:

() angina () infarto agudo do miocárdio () acidente vascular cerebral.

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA:

Data da coleta do exame: ____/____/____

Exame	Resultado
Colesterol Total	
HDL	
LDL	
Triglicerídeos	
Glicemia de jejum	
Insulina de jejum	
PCR ultrasensível	
T4 livre	
TSH ultrasensível	

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Peso atual: _____ kg

Altura: _____ cm

IMC: _____ kg/m²

Circunferência da cintura: _____ cm

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

TA: _____ / _____ mmHg - 1 verificação

TA: _____ / _____ mmHg - 2 verificação

TA: _____ / _____ mmHg - média

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

Circunferência da Cintura	>88cm mulheres >102cm homens
Triglicerídeos	≥150mg/dL ou tratamento medicamentoso
HDL-c	<50mg/dL mulheres <40mg/dL homens ou tratamento medicamentoso
Pressão arterial	≥130 e/ou 85mmHg ou medicamento anti-hipertensivo
Glicemia	≥100mg/dL ou medicamento anti-diabético

ANEXOS

ANEXO 1: Critério classificatório para AR 2010 ACR/EULAR¹²

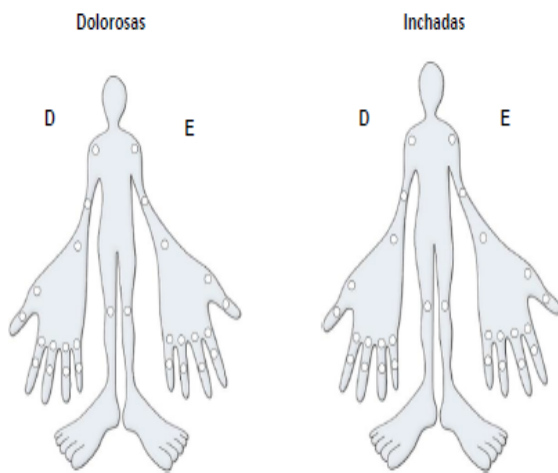
População alvo	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).	
Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença	
Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia	
FR negativo e AACP negativo	0
FR positivo em título baixo ou AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AACP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Um paciente é portador de AR quando possui pontuação igual ou maior do que 6 pontos.

ANEXO 2: Disease Activity Score - 28 (DAS-28)¹⁹

AVALIAÇÃO ARTICULAR

FOLHA DE AVALIAÇÃO ARTICULAR

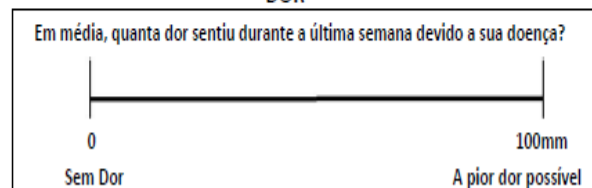


Dolorosas (0-28)	
Inchadas (0-28)	
Eritrossedimentação	
VAS atividade da doença segundo o paciente (0-100mm)	
DAS28	

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

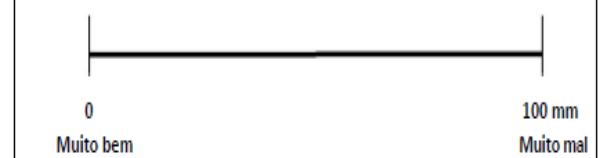
DOR



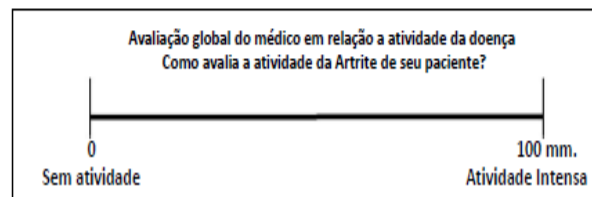
Avaliação global do paciente em relação à atividade da doença

VAS

Considerando todas as formas como a artrite o afeta, em média, como tem se sentido durante a última semana?



AVALIAÇÃO DO MÉDICO



ANEXO 3: Versão brasileira do questionário de capacidade física (HAQ)²¹

QUADRO 1

Dificuldade	Sem	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3

12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5kg que está posicionado um pouco acima da sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curva-se para pegar suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metro?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer ou rodo para puxar água?	0	1	2	3

QUADRO 2

O HAQ-DI é calculado a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente o maior escore do componente 1, mais o maior escore do componente 2, mais o maior escore do componente 3, mais o maior escore do

componente 4, mais o maior escore do componente 5, mais o maior escore do componente 6, mais o maior escore do componente 7, mais o maior escore do componente 8 e todo resultado dividido por 8.

Grau de deficiência avaliado através do HAQ :

Deficiência leve (HAQ de 0 a 1)

Deficiência moderada (HAQ > 1 a 2)

Deficiência grave (HAQ > 2 a 3)

ANEXO 4: Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)