



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO



NATHANNY THUANNY DE OLIVEIRA ALVES
SIMÃO PEDRO ARAÚJO DE MEDEIROS

**FREQUÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE**

CAMPINA GRANDE/PB
2018

NATHANNY THUANNY DE OLIVEIRA ALVES
SIMÃO PEDRO ARAÚJO DE MEDEIROS

**FREQUÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso da
Graduação em Medicina pela
Universidade Federal de Campina
Grande, sob a orientação da Prof^a Dra.
Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo.

CAMPINA GRANDE/PB
2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

A474f

Alves, Nathanny Thuanny de Oliveira.

Frequência de síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide / Nathanny Thuanny de Oliveira Alves, Simão Pedro Araújo de Medeiros – Campina Grande, 2018.

63f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, Dra.

1.Síndrome metabólica. 2.Artrite reumatoide. 3.Risco cardiovascular. I.Medeiros, Simão Pedro Araújo de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.72-002.77(043.3)



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 8:40 horas do dia 18/12/18, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Frequência de Síndrome nefrótica em
pacientes com Artrite reumatoide

de autoria do(s) aluno(s):

Nathanny Thuanny de Oliveira Dias,
Simões Pedro Pranho de Medeiros

sendo orientados por:

Evânio Claudino Bueno de Figueiredo

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Evânio Claudino Bueno de Figueiredo
Lígia Custina Lopes de Farias.

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Simões Pedro Pranho de Medeiros

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 18/12/2018.

Orientador

Evânio Claudino Bueno de Figueiredo

Titular 1

Marcus Amorim

Titular 2

Lígia Custina Lopes de Farias

Suplente

NATHANNY THUANNY DE OLIVEIRA ALVES
SIMÃO PEDRO ARAÚJO DE MEDEIROS

**FREQUÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, *campus* Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Medicina.

Apresentação e aprovação em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo – CCBS/UAMED/UFCG
(Orientador)

Lígia Cristina Lopes de Farias– CCBS/UAMED/UFCG
(Membro titular)

Marcus Ivanovith Fernandes – CCBS/UAMED/UFCG
(Membro titular)

Marciênio Oliveira de Medeiros – CCBS/UAMED/UFCG
(Membro suplente)

Campina Grande – Paraíba, 2018.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, nossa gratidão a Deus, que nos inspirou esta vocação e nos concedeu os dons necessários para levá-la adiante, dentre eles a inteligência e a fortaleza.

Agradecemos de forma especial e incondicional às nossas famílias, que nos fornecem toda a sustentação necessária e que nos mostram continuamente a grandeza de um lar cheio de amor, carinho, alegrias, além de se constituírem como exemplos de caráter e dedicação.

Gratos à nossa querida professora e orientadora Dra. Evânia, por ter sido sempre exemplo profissional e humano a ser seguido, além da compreensão e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho e por nos ter oferecido uma amizade tão acolhedora em palavras e abraços.

Aos nossos amigos, novos e antigos, que estiveram presentes e contribuíram de inúmeras formas para que nos reerguêssemos nos momentos de fraqueza.

Aos nossos amados namorado e namorada de cada um em particular, que caminham de mãos dadas conosco na vida e na medicina, nos impulsionando em cada sonho e aplaudindo de perto nossas vitórias.

Aos colegas de turma, com quem compartilhamos tantos momentos de alegria, preocupação e também tristeza. Em especial ao querido amigo “Fefis”, cuja passagem nesta vida durou um tempo tão curto, mas suficiente para deixar suas marcas de fé, bondade e amor ao próximo como tatuados em nossos corações.

Gratidão a tantos professores que ultrapassaram a barreira do meio acadêmico e se tornaram nossos amigos, nossas mães e nossos pais ao longo desses seis anos em que estivemos fora de casa.

Enfim, agradecemos aos pacientes com artrite reumatoide atendidos no HUAC, sem os quais esta pesquisa não seria possível, bem como a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho, que é apenas uma fase rumo a realização do grande sonho de nossas vidas.

*“One must from time to time attempt
things that are beyond one’s capacity.”*
Pierre-Auguste Renoir

RESUMO

INTRODUÇÃO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune e crônica que acomete preferencialmente articulações periféricas. A síndrome metabólica (SM) corresponde a um conjunto de fatores de risco cardiovascular clássicos, sendo a doença cardiovascular atualmente a maior causa de mortalidade nos pacientes com AR. **OBJETIVO:** O trabalho objetiva avaliar a frequência de Síndrome Metabólica nos pacientes atendidos no ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande – PB **MÉTODO:** Estudo retrospectivo, utilizando dados demográficos e clínicos dos pacientes contidos nos prontuários, aplicando os critérios de Síndrome Metabólica do NCEP ATP III (2005) para ao diagnóstico precoce de associação de tais comorbidades. **RESULTADOS:** A Síndrome metabólica foi observada em 29 pacientes (41,4%) com artrite reumatoide. A frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior entre pacientes que tinham glicemia em jejum ≥ 100 (86,7%), triglicerídeos ≥ 150 (76,9%) e circunferência abdominal ≥ 88 (52,3%). **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou resultado similar com outros estudos na literatura, corroborando a significativa frequência de SM nos pacientes com AR, embora o resultado possa ser bastante diferente em virtude da variabilidade sociodemográfica das populações estudadas.

Palavras-chave: síndrome metabólica; artrite reumatoide; risco cardiovascular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, autoimmune and chronic inflammatory disease that affects peripheral joints preferentially. Metabolic Syndrome corresponds to a set of classic cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease is currently the largest cause of mortality in RA patients. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to evaluate the frequency of Metabolic Syndrome in patients attended at the Rheumatoid Arthritis outpatient clinic of the Alcides Carneiro University Hospital in Campina Grande, Brazil. **METHODS:** Retrospective study using demographic and clinical data from patients in the medical records, applying the criteria of Metabolic Syndrome of the NCEP ATP III (2005) for the early diagnosis of association of such comorbidities. **RESULTS:** Metabolic syndrome was observed in 29 patients (41.4%) with rheumatoid arthritis. The frequency of metabolic syndrome was significantly higher among patients with fasting glycemia ≥ 100 (86.7%), triglycerides ≥ 150 (76.9%) and abdominal circumference ≥ 88 (52.3%). **CONCLUSION:** Our study found similar results with other studies in the literature, corroborating the significant frequency of MS in patients with RA, although the result may be quite different due to the sociodemographic variability of the populations studied.

Keywords: metabolic syndrome; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	- <i>American Diabetes Association</i>
AP	- Artrite Psoriática
AR	- Artrite Reumatoide
CDAI	- <i>Clinical Disease Activity Index</i>
DAS	- <i>Disease Activity Score</i>
DCV	- Doença Cardiovascular
DMARDS	- <i>Drogas Modificadoras de Doença</i>
EGIR	- <i>European Group For The Study Of Insuline Resistance</i>
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	- <i>Health Assesment Questionnaire</i>
HDL	- <i>High Density Cholesterol</i>
HUAC	- Hospital Universitário Alcides Carneiro
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	- Interleucina – 6
ILAR	- <i>International League Against Rheumatism</i>
IMC	- Índice de Massa Corporal
NCEP	- <i>National Cholesterol Education Program</i>
OA	- Osteoartrite
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCR	- Proteína C Reativa
RCV	- Risco Cardiovascular
RI	- Resistência insulínica
SDAI	- <i>Simplified Disease Activity Index</i>
SM	- Síndrome Metabólica
TNF	- <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
WHO	- <i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURA

Figura 1: Fluxograma dos pacientes incluídos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pontos de corte dos índices DAS 28, SDAI E CDAI para definir estados de atividade da doença.

Tabela 2. Critérios diagnóstico da SM, segundo a WHO 1998/1999.

Tabela 3. Critérios diagnóstico da SM, segundo o EGIR 1999.

Tabela 4. Critérios diagnóstico da SM, segundo o NCEP-ATP III 2001/2005.

Tabela 5. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide entre vários estudos.

Tabela 6. Distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas e clínicas.

Tabela 7. Análise de associação entre síndrome metabólica, características demográficas e clínicas.

Tabela 8. Análise de associação entre síndrome metabólica e uso de glicocorticoides

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
3. JUSTIFICATIVA	13
4. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA	14
5. HIPÓTESE.....	15
6. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
7. METODOLOGIA.....	27
7.1. Desenho e período do estudo.....	27
7.2. População do estudo	27
7.3. Critérios	27
7.4. Coleta de dados	28
7.5. Tratamento, análise e apresentação de dados.....	28
7.6. Considerações éticas	29
8. RESULTADOS	30
9. DISCUSSÃO	34
10. CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
APÊNDICE.....	45
ANEXOS	46

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva, preferencialmente de articulações periféricas (CUNHA et al., 2011; Oliveira et al.,2016). Os pacientes com AR apresentam redução da expectativa de vida, a qual está relacionada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares (CUNHA et al., 2011).

Por sua vez, a Síndrome Metabólica (SM) designa um conjunto de fatores de risco cardiovascular clássicos, como obesidade central, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia/resistência insulínica e é considerada preditora de risco para diabetes e doença cardiovascular (CUNHA et al., 2011). Evidências mostram uma associação entre a artrite reumatóide, sua atividade inflamatória e a síndrome metabólica, porém os resultados sobre a prevalência da SM nos pacientes com AR são conflitantes, variando de 14% a 63% (CUNHA et al., 2011; OLIVEIRA et al.,2016). Alguns estudos transversais controlados demonstraram prevalência maior nos pacientes com AR do que nos controles, porém outros não mostraram diferenças (OLIVEIRA et al.,2016).

O risco aumentado de SM nos pacientes com AR é favorecido pela aterosclerose acelerada, relacionada à atividade inflamatória sistêmica, somadas à alta prevalência de fatores de risco tradicionais cardiovasculares nesses pacientes (OLIVEIRA et al.,2016). O estado inflamatório crônico, limitações de mobilidade, sedentarismo e uso de anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticoides, determina a ativação de mecanismos lesivos à circulação e aumenta a predisposição à SM (ASSIS et al., 2016).

Atualmente, é recomendada a investigação precoce e o monitoramento dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, visto que estão associados à maior atividade clínica da AR, pior prognóstico e risco cardiovascular duas vezes maior (ASSIS et al., 2016). Diagnosticar e tratar precoce e adequadamente comorbidades como a síndrome metabólica é de grande importância no manejo de pacientes com artrite reumatoide, pois reduz a morbimortalidade relacionada à doença e melhora a qualidade de vida do paciente (PEREIRA et al., 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Identificar a frequência da Síndrome Metabólica nos pacientes acompanhados no ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande – PB.

2.2 ESPECÍFICOS

Reconhecer o perfil lipídico dos pacientes com Artrite Reumatoide.

Relacionar o perfil lipídico e a presença de Síndrome Metabólica com o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes.

Comparar as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem síndrome metabólica entre os pacientes com Artrite reumatoide.

3. JUSTIFICATIVA

A Artrite Reumatóide (AR) é o protótipo da doença reumática inflamatória crônica associada à aterosclerose acelerada e aumento do risco de morte cardiovascular (MALESCI et al., 2006). O conjunto de fatores de risco cardiovascular clássicos, incluindo hipertensão, obesidade, hiperglicemia, resistência insulínica e dislipidemia, a síndrome metabólica, é frequente em pacientes com AR (ROSTOM et al., 2013). Diante disso, torna-se necessária a avaliação da frequência de Síndrome Metabólica nos pacientes com AR atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro visando diagnosticar fatores que aumentem a morbimortalidade destes pacientes (PEREIRA et al., 2012).

4. FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

Estudos epidemiológicos recentes têm sugerido que a AR pode reduzir a expectativa de vida de 3 a 10 anos em comparação com a população geral e que atua como fator de risco independente para Doenças Cardiovasculares (DCV) com 30 a 60% mais chances de desenvolvê-las (CUNHA et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2016). Ao mesmo tempo, essas doenças se configuram como a mais importante causa de morbimortalidade em pacientes com AR, e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio pode ser até quatro vezes maior nestes pacientes (CHUNG et al., 2008; DEISSEIN et al., 2006; KARVOUNARIS et al., 2007; LA MONTAGNA et al., 2007; ZONANA-NACACH et al., 2008). Embora o papel da Síndrome Metabólica (SM) como preditor de risco cardiovascular tenha sido muito debatido, uma meta-análise de 2010 que envolveu mais de 950 mil pacientes concluiu que a resposta inflamatória sistêmica de etiologia autoimune, somada à presença de SM, torna duas vezes maior o risco de DCV fatal ou não fatal e da aterosclerose coronariana, independentemente de idade e sexo (MOTTILLO et al., 2010).

5. HIPÓTESE

Diversos estudos transversais controlados demonstraram frequência maior de Síndrome Metabólica (SM) nos pacientes com Artrite Reumatoide (AR) do que nos controles (CUNHA et al., 2012; KARAKOC et al., 2012; KARIMI et al., 2011; LA MONTAGNA et al., 2007; LEE et al., 2013; ROSTOM et al., 2013), mas outros não encontraram diferenças (CUNHA et al., 2012; DEISSEIN et al., 2006; KARAKOC et al., 2012; KARIMI et al., 2011; KARVOUNARIS et al., 2007; LEE et al., 2013; ROSTOM et al., 2013; SALINAS et al., 2013). Fatores epidemiológicos e metodológicos podem justificar resultados tão diferentes, como características da população estudada, procedência dos pacientes, critérios adotados para definição de SM e delineamento do estudo. Além disso, evidências de aterosclerose acelerada em pacientes com AR relacionada à atividade inflamatória sistêmica, somadas à alta prevalência de fatores de risco tradicionais cardiovasculares nestes pacientes, favorecem ao risco aumentado de SM nos pacientes com AR (CHUNG et al., 2008; LA MONTAGNA et al., 2007).

Tendo em vista o reconhecimento da importância à abordagem dos fatores de risco cardiovasculares e da síndrome metabólica nos pacientes com artrite reumatoide, a Sociedade Brasileira de Reumatologia propôs em 2012 um consenso sobre o manejo de comorbidades em pacientes com AR. Este incluiu a identificação precoce e o tratamento adequado da SM, além de outros fatores de risco cardiovasculares em todo paciente com diagnóstico de AR (PEREIRA et al., 2012).

Sendo assim, pode-se concluir a importância do desenvolvimento do presente trabalho, tendo em vista o número considerável de pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro. O estabelecimento da associação entre a AR e a SM pode significar um impacto positivo no manejo destes pacientes, desde a melhoria na qualidade de vida até a efetiva melhora clínica e reconhecimento precoce e/ou retardo e/ou prevenção de complicações.

6. REVISÃO DE LITERATURA

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica autoimune, caracterizada principalmente pela poliartrite simétrica crônica de grandes e pequenas articulações preferencialmente periféricas. Seu caráter sistêmico faz com que possa acometer vários órgãos, além do envolvimento musculoesquelético típico (PEREIRA et al., 2012).

As principais metas a serem atingidas durante o tratamento de pacientes com artrite reumatoide são o alívio da dor e o controle rigoroso do processo inflamatório articular. Com o propósito principal de uma avaliação mais adequada da atividade inflamatória nos ensaios clínicos, o *American College of Rheumatology* (ACR), a *European League Against Rheumatism* (EULAR) e a *World Health Organization/International League Against Rheumatism* (WHO/ILAR) propuseram um conjunto de variáveis (*core sets*), que incluía número de juntas dolorosas e edemaciadas, medida da dor, avaliação global da atividade da doença feita pelo médico e paciente, reagente de fase aguda e medida funcional (FREITAS et al., 2008).

No início dos anos 1990 foi proposto outro conjunto de variáveis para medida de atividade da AR na prática clínica chamado *Disease Activity Score* (DAS), que leva em consideração o número de juntas dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e avaliação global de saúde ou da atividade da doença feita pelo paciente. Esse DAS original usa o índice articular de Ritchie (26 regiões articulares) para avaliar o número de juntas dolorosas e 44 articulações para avaliar juntas edemaciadas (CHAGAS et al., 2015).

O DAS28 proposto posteriormente passou a usar somente 28 articulações para contagem das juntas edemaciadas e dolorosas e permitiu o uso opcional da Proteína C Reativa (PCR) como marcador inflamatório em vez da VHS (**Tabela 1**). Desde então, o DAS28 passou a ser a medida mais usada para avaliação da atividade inflamatória, tanto nos ensaios clínicos quanto na prática clínica diária.

No entanto, esse índice requer uma fórmula complexa que inclui raiz quadrada de logaritmo neperiano e necessita de um instrumento tecnológico para seu cálculo. Por esse motivo, índices mais simples foram, posteriormente, propostos:

Simplified Disease Activity Index (SDAI) e *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*. SDAI é uma medida proposta por Smolen *et al.* cujo resultado é a soma simples do número de juntas dolorosas (28 articulações), do número de juntas edemaciadas (28 articulações), da avaliação da atividade da doença feita pelo paciente numa escala visual analógica de 0 a 10 cm, da avaliação da atividade da doença feita pelo médico (0-10 cm) e da PCR (mg/dL). O cálculo do CDAI é mais simples porque o somatório não leva em consideração a PCR, apenas as quatro primeiras medidas (CHAGAS *et al.*, 2015).

Tabela 1. Pontos de corte dos índices DAS 28, SDAI E CDAI para definir estados de atividade da doença

Índices	Remissão da doença	Atividade leve	Atividade moderada	Atividade alta
DAS28 (VHS) original	< 2,6	2,6-3,2	> 3,2-5,1	> 5,1
DAS28 (VHS) Aletahaet al.	< 2,4	2,4-3,6	> 3,6-5,5	> 5,5
DAS28 (PCR) Inoueet al.	< 2,3	2,3-2,7	> 2,7-4,1	> 4,1
DAS28 (PCR) CastrejónetaL	< 2,3	2,3-3,8	> 3,8-4,9	> 4,9
DAS28 (PCR) Fujiwaraet al.	< 1,72	1,72-2,98	> 2,98-4,77	> 4,77
SDAI	< 3,3	3,3-11	> 11-26	> 26
CDAI	< 2,8	2,8-10	> 10-22	> 22

DAS28: Disease Activity Score (28 articulações); SDAI: Simplified Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index

Embora os índices mostrem boa correlação entre si, o DAS28 é o índice mais validado para medir atividade da doença. Ele oferece a vantagem de se poder usar tanto o VHS quanto a PCR como marcador inflamatório, mas o uso deste último marcador ainda requer mais estudos, pois discrepâncias entre VHS e PCR têm sido registradas em alguns pacientes com AR, com tendência a valores mais altos de VHS e mais baixos de PCR.

Todos estes índices (DAS28, SDAI e CDAI), além de medir a atividade da doença numa escala contínua, permitem categorizar o paciente em estratos de atividade, com o uso de diferentes pontos de corte: remissão, atividade leve, moderada e alta. Com o surgimento de várias novas drogas nos últimos 15 anos

para tratar AR, a remissão da doença é uma meta que deve ser buscada. Os pontos de corte dos índices para definir remissão da doença variam na literatura. Por exemplo, o DAS28 original estabeleceu que a remissão clínica fosse definida quando o DAS28 (VHS) fosse $< 2,6$. Em 2005, Aletaha et al. propuseram baixar o ponto de corte para $< 2,4$. Com relação ao melhor ponto de corte para definir remissão quando se usa a PCR no cálculo do DAS28, valor abaixo de 2,3 já foi sugerido. Em 2013, estudo de Fujiwara&Kita concluiu que o melhor índice para definir remissão clínica era o DAS28 medido pela PCR com o ponto de corte convencional de 2,3 reduzido para 1,72 (CHAGAS et al., 2015).

Os pontos de corte para os outros estratos de atividade da doença variam também entre os índices. Isso pode gerar discordância na classificação da atividade da doença e implicar condutas práticas diferentes, além de prejudicar a comparação dos estudos quando se usam critérios diferentes.

Outro ponto muito importante é a possibilidade de a origem étnica dos pacientes influenciar os índices de atividade e tornar a generalização dos resultados dos estudos inadequada. Diferenças no polimorfismo genético que influencia níveis de PCR, além de outros fatores genéticos e culturais de cada população, podem influenciar as medidas de atividade da doença e tornar necessário que estudos referentes ao tema sejam desenvolvidos em populações diferentes para se estabelecer o melhor índice. Os estudos que compararam as versões diferentes do DAS28 foram feitos predominantemente em populações da Europa e Ásia e alguns em populações negras americanas e africanas (MALESCI et al., 2006).

Os estudos científicos acerca da artrite reumatoide possibilitaram a elaboração de recomendações sobre diagnóstico precoce das manifestações articulares, estimativas adequadas de atividade inflamatória e lesão óssea e tratamento baseado em alvos. Paralelamente à ampliação nas estratégias de tratamento, cresceu a preocupação com as enfermidades associadas, em especial as Doenças Cardiovasculares (DCV), que se tornaram as principais responsáveis pela redução da sobrevida nessa população, a despeito dos significativos avanços na terapêutica medicamentosa (ASSIS et al., 2016).

As recomendações atuais envolvem a investigação precoce e o monitoramento dos fatores de risco tradicionais para DCV, pois sua presença se associa a maior atividade clínica da AR e pior prognóstico.

Entre os riscos associados, verificou-se que o estado inflamatório crônico, aliado a limitações de mobilidade, sedentarismo e uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticoides, determina a ativação de mecanismos lesivos à circulação e aumenta a predisposição à SM (MALESCI et al., 2006).

O conceito de síndrome metabólica surgiu da década de 1980 e englobou obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia/resistência à insulina como elementos que se potencializam e, em conjunto, oferecem maior risco de DCV do que a soma dos fatores isolados. A literatura evoluiu com o estudo de SM em diferentes populações, até a proposição dos critérios unificados em 2009. Embora seja muito variável a identificação de síndrome metabólica em pacientes com AR conforme as populações estudadas e os critérios de classificação usados, sua prevalência é aumentada e determina um risco adicional de DCV. O melhor conhecimento sobre a prevalência da SM e suas associações em diferentes grupos de pacientes fornece subsídios para aprimorar as estratégias preventivas.

Com o objetivo de superar tais problemas relacionados à definição da SM e facilitar as investigações clínicas e epidemiológicas, um grupo de consultores da *World Health Organization* (WHO), em 1998, propôs o primeiro critério diagnóstico para SM como uma definição que poderia ser modificada quando mais dados estivessem disponíveis. Para diagnosticar a SM, seria preciso a constatação da resistência à insulina, mediante o método de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (ponto de corte é o primeiro quartil da população em estudo), aliado a dois ou mais dos seguintes componentes: obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e microalbuminúria. Os autores dessa definição foram flexíveis quanto a possíveis revisões. Portanto, em 1999, essa definição foi revisada para atender a novos critérios diagnósticos de hipertensão arterial que passaram a ser adotados pela WHO (**Tabela 2**). A complexidade do método, porém, para determinar a resistência à insulina (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) e o uso do teste de tolerância à glicose tornaram a definição da WHO pouco utilizada na prática clínica (FREITAS et al., 2008).

Tabela 2. Critérios diagnóstico da SM, segundo a WHO 1998/1999

Resistência à insulina e pelo menos dois de:	
Dislipidemia	
Triglicérides	> 150 mg/dL e/ou
HDL-Colesterol	
Homens	< 35 mg/dL
Mulheres	< 39 mg/dL
Pressão arterial	≥ 160/95 mmHg (1998); ≥ 140/90 mmHg (1999)
Obesidade central – Razão cintura quadril (RCQ)	
Homens	RCQ < 0,9
Mulheres	RCQ > 0,85
IMC	> 30 kg/m ²
Microalbuminúria	≥ 20 g/min ou
Albumina/Creatinina	≥ 30 mg/g

Também em 1999, o *European Group For The Study Of Insuline Resistance* (EGIR) propôs uma nova definição que substituiu a determinação direta da resistência à insulina pela insulinemia de jejum (ponto de corte é o quarto quartil da população em estudo), excluía a microalbuminúria como um dos componentes da SM, avaliava a obesidade medindo a circunferência da cintura e adotava a glicemia de jejum para medir a intolerância à glicose (**Tabela 3**). Apesar de esses critérios diagnósticos serem mais simples, essa definição também tinha importantes limitações para o uso clínico, por não ser aplicável a pacientes diabéticos e incluir a insulinemia de jejum, que não é um exame habitual (FREITAS et al., 2008).

Em 2001, nos Estados Unidos, um grupo de cardiologistas e endocrinologistas do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III) propôs uma nova definição para síndrome metabólica que não incluía a determinação direta da resistência à insulina. Segundo esse grupo, uma pessoa é considerada portadora da SM quando apresenta três ou mais dos cinco componentes indicados, em qualquer ordem de agrupação.

Tabela 3. Critérios diagnóstico da SM, segundo o EGIR 1999

Resistência à insulina definida como hiperinsulinemia – Quarto quartil dos valores da insulinemia de jejum na população de não-diabéticos.	
E pelo menos dois de:	
Dislipidemia	
Triglicérides	> 180 mg/dL e/ou
Tratamento dislipidemia ou	
HDL-Colesterol	< 40 mg/dL
Tratamento anti-hipertensivo ou	
Pressão arterial	≥ 140/90 mmHg
Obesidade central – Circunferência da cintura	
Homens	CC ≥ 94cm
Mulheres	CC ≥ 80 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/dL

O NCEP-ATP III definia originariamente a hiperglicemia como glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL. Em 2005, essa definição foi revisada e passou a adotar a glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL como referência para a hiperglicemia, pois esse era o novo ponto de corte recomendado pela *American Diabetes Association* (ADA) (**Tabela 4**) (FREITAS et al., 2008).

Tabela 4. Critérios diagnóstico da SM, segundo o NCEP-ATP III 2001/2005

Presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco:	
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-Colesterol	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg
Obesidade central – Circunferência da cintura	
Homens	CC ≥ 102 cm
Mulheres	CC ≥ 88 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/dL (2001) ≥ 100 mg/dL (2005)

Pela praticidade e simplicidade, a definição do NCEP-ATP III é amplamente aceita e recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica e, por isso, foi o método escolhido para a aplicação no presente trabalho.

A artrite reumatoide e a síndrome metabólica compartilham mecanismos patogênicos, como aumento de radicais livres, deficiência dos sistemas antioxidantes, aumento de citocinas pró-inflamatórias, lesão endotelial, formação e instabilidade de placas ateroscleróticas (CHUNG et al., 2008).

Em 2002, o primeiro estudo que avaliou a hipótese do aumento da prevalência de fatores de risco cardiovascular (RCV) inter-relacionados determinando a presença de SM em AR teve como grupo-controle pacientes com Osteoartrite (DESSEIN et. al, 2002). Os autores observaram que mais pacientes com AR apresentaram resistência à insulina (RI) e baixos níveis de HDL em comparação com os casos de Osteoartrite (OA), e ambos estiveram associados diretamente aos níveis de proteína C reativa. Além deste achado, a presença de RI, baixo HDL, hipertrigliceridemia e hipertensão estiveram associados entre si no grupo reumatoide, o que não foi verificado em pacientes com OA (LA MONTAGNA et al., 2007).

Em 2008, trabalho publicado por Chung et al. demonstrou pela primeira vez um aumento de prevalência da síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide 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 aumentado de demonstrar maiores escores de calcificações arteriais, independentemente de idade ou sexo.

Alguns autores encontraram resultados contraditórios com relação aos estudos supracitados (CUNHA et al., 2012; DEISSEIN et al., 2006; KARAKOC et al., 2012; KARIMI et al., 2011; KARVOUNARIS et al., 2007; LEE et al., 2013; ROSTOM et al., 2013; SALINAS et al., 2013). No estudo de Karvounaris et al. não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre casos e controles com

relação à presença de SM. Os autores estudaram 200 pacientes com AR e 400 controles marcados por idade e sexo. A prevalência total da SM, definida pelo NCEP 2001, foi de 44% nos pacientes com AR e 41% nos controles ($P = 0,5$).

Outros estudos verificaram que os pacientes com Artrite Psoriática (AP), ao contrário dos com AR, apresentam uma maior prevalência de SM do que a população geral (CASTAÑEDA et al, 2015; LABITIGAN et al., 2014; MOK et al., 2011).

Em outro estudo, La Montagna et al. analisaram 45 pacientes com AR e 48 controles sem doença reumatológica sistêmica. A prevalência da SM, determinada pela definição atualizada do NCEP, foi de 55,5% nos pacientes com AR e de 45,8% nos pacientes sem AR. Nesse estudo, também não houve diferença significativa entre casos e controles.

Em 2010, pesquisadores americanos avaliaram a presença de fatores de RCV e critérios para SM do NCEP III em estudo de caso-controle com 131 pacientes com AR e 121 controles. A diferença de prevalência de SM não foi estatisticamente significativa entre pacientes e controles (36 *versus* 27%; $P = 0,12$; respectivamente). Os autores quantificaram a gordura visceral e subcutânea por meio de tomografia computadorizada. A distribuição da gordura abdominal diferiu significativamente conforme a atividade da AR e esteve associada de maneira mais importante com fatores de RCV nos pacientes do que nos controles (GILES et al., 2010).

Estudos não controlados também avaliaram a prevalência de SM na AR (ELKAN et al.), diferentemente dos estudos anteriores, utilizaram os critérios da IDF para determinar a prevalência da SM em 80 pacientes (61 mulheres e 19 homens) com AR. Os resultados obtidos foram de 20% nas mulheres e 63% nos homens.

Em 2009, Toms et al., recentemente, avaliaram a prevalência da SM em 400 pacientes com AR usando cinco definições (NCEP 2004 e 2001, IDF, WHO e EGIR). A maior prevalência foi de 45,3% pela IDF e a menor de 12,1% pelo EGIR.

Giles et al. (2010), observando pacientes com AR e controles, perceberam que os pacientes com maior IMC, circunferência abdominal, níveis de gordura visceral e subcutânea em ambos os grupos apresentaram maior prevalência de SM e de seus componentes. Além disso, notaram que a probabilidade de SM nos pacientes com AR no percentil 75 ou maior de área de gordura visceral foi de 74%

em comparação com 37% nos controles nos mesmos percentis. Assim, medidas que possibilitem perda de peso e redução da gordura visceral parecem causar mais impacto positivo na população com AR do que na população geral (OLIVEIRA et al., 2016).

Em 2013, em uma meta-análise com um total de 2283 casos e 4403 controles, Zhang et al. apontaram uma significativa associação entre AR e risco de SM, com *Odds ratio* de 1,24. Nesta outra meta-análise, o *Odds ratio* de SM em pacientes com AR, comparando com controles saudáveis, foi de 1,44, porém variou de 0,70 a 4,09 dependendo da definição de SM utilizada (HALLAJZADEH et al., 2017).

Utilizando o critério do NCEP-ATP III 2005, Oliveira et al. encontraram em 2016 uma prevalência de SM de 50% entre os pacientes acompanhados em um hospital terciário do Nordeste do Brasil, uma das mais altas taxas, comparando com outros estudos realizados no Brasil. Os principais componentes da SM encontrados neste estudo foram obesidade abdominal (98,1%), hipertensão arterial (80%) e HDL baixo (72,2%). Além da obesidade presente em quase todos com SM, houve associação com outros fatores de risco, como idade avançada e tabagismo.

Uma meta-análise de 2017 com estudos de todas as regiões do mundo encontrou uma prevalência de SM de 30,65%, variando de 14,32% a 37,83% de acordo com o critério diagnóstico utilizado (HALLAJZADEH et al., 2017). Esta variabilidade decorrente da definição de SM utilizada permeia a literatura sobre o tema (HALLAJZADEH et al., 2017).

Cada vez mais estudos em diversas regiões do mundo buscam investigar a associação entre Síndrome Metabólica (SM) e Doenças Reumáticas Inflamatórias Crônicas, em particular a Artrite Reumatoide (AR) (**Tabela 5**). Isto se justifica porque a SM é um grupo de fatores que identifica o risco cardiovascular, sendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade na AR (CHUNG et al., 2008).

Além da prevalência da SM e de cada um de seus componentes, são pesquisados fatores que podem influenciar esta prevalência, tais como critério de definição de SM, duração e atividade da AR, drogas utilizadas em seu tratamento, além do perfil epidemiológico de cada região (LIAO, KATHERINE P, 2018; ROSTOM et al., 2013; ZHANG et al., 2013).

Tabela 5. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatoide entre vários estudos

Autor, ano	Tipo estudo	Número pacientes com AR/controles	Idade (média ± DP ou mediana, IQR)	Tempo de doença, anos (média ± DP ou mediana, IQR)	Prevalência de síndrome metabólica na AR (%)
Deissein et al., 2006	transversal	74	55,8 (53,2-58,3)	12,8 (12,3-15,2)	19% (NCEPIII 2005)
La Montagna et al., 2007	caso-controle	45/48	53,8 ± 11,6	12,6 ± 8,2	55,5% (NCEPIII 2005)
Toms et al., 2009	transversal	400	63,0 (55,4-69,2)	10 (4-18)	40,1% (NCEPIII 2005)
Giles et al., 2010	caso-controle	131/121	61 ± 9	9 (5-17)	36% (NCEPIII 2005)
Crowson et al., 2011	caso-controle	232/1241	58,8 ± 12,8	7 (4,1-12,8)	33% (NCEPIII 2005)
Mok et al., 2011	transversal	699	53,3 ± 12	5,3 ± 5,4	20% (NCEPIII 2005)
Da Cunha et al., 2012	caso-controle	283/226	56,8 ± 12,3	11,1 (4,9-16)	39% (NCEPIII 2005)
Karakoc et al., 2012	caso-controle	54/52	49,7 ± 11,1	7,6	42,6% (NCEPIII 2005)
Lee et al., 2013	caso-controle	84/109	50,6 ± 11,3	3,5 (2,0-6,3)	19% (NCEPIII 2005)
Rostom et al., 2013	caso-controle	120/100	49 ± 12	7,8	32,4% (NCEPIII 2005)
Salinas et al., 2013	caso-controle	409/624	55,5 ± 13,2	8 (4-15)	30% (NCEPIII 2005)
Medeiros et al., 2014	transversal	110	57,9 ± 11,9	11,8 ± 7,2	50% (NCEPIII 2005)

Rostom et al. (2013) encontraram associação entre o uso de corticoides e altos valores de marcadores inflamatórios na circulação e a presença de SM. No Nordeste do Brasil, mais de 90% dos pacientes usavam prednisona oral continuamente, com dose média de 5,06 mg/dia (OLIVEIRA et al, 2016).

Hugo et al. (2016), em um estudo observacional, também apontaram que o tratamento com corticoides e os baixos níveis de atividade física na AR estão associados com complicações nutricionais, dentre as quais a SM.

Em 2017, Ruscitti et al. sugeriram que não apenas os fatores de risco tradicionais, como a SM, mas também a atividade da doença está associada ao

desenvolvimento de complicações cardiovasculares, numa coorte com 80,52% de mulheres, com média de idade de 60 anos e tempo de doença médio de 12 anos.

Comparando a duração da AR com a prevalência de SM, o UpToDate cita um estudo de caso-controle que encontrou a presença de SM em 31% dos pacientes com AR inicial, 42% com AR prolongada e em 11% dos controles (LIAO, KATHERINE P, 2018).

Hugo et al. (2016) citam o aumento dramático da prevalência de SM com o tempo de doença, sendo 5% para a duração de 3 anos, 25% para 4-8 anos, alcançando 50% para 9 anos.

Estudos apontam que os fatores de risco cardiovasculares tradicionais não são identificados ou tratados de maneira ótima nos pacientes com AR, contribuindo assim para o aumento do risco cardiovascular (RUSCITTI et al., 2017).

Em 2012, a Sociedade Brasileira de Reumatologia publicou um consenso sobre o manejo das comorbidades em pacientes com AR, incluindo a identificação precoce e tratamento adequado da SM, visando reduzir a morbimortalidade da AR e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (PEREIRA et al., 2012).

Assim, um Editorial da Revista Brasileira de Reumatologia de 2016 intitulado “A artrite reumatoide e a síndrome metabólica” discute a possibilidade da utilização de instrumentos de avaliação de risco cardiovascular adaptados para os pacientes com AR, buscando um resultado mais confiável. Por fim, reforça a necessidade e importância da avaliação sistemática desses pacientes para o risco cardiovascular, além de que os instrumentos apontem alvos terapêuticos para uma intervenção eficiente.

7. METODOLOGIA

7.1 DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO:

O estudo consistiu em uma análise retrospectiva de prontuários no período de agosto a novembro de 2018.

7.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR 1988, que fizeram parte de estudos anteriores de avaliação de atividade de doença e da qualidade de vida, que continuam o acompanhamento ambulatorial no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande.

7.3 CRITÉRIOS

- Critérios de inclusão:

Pacientes com AR de acordo com os critérios do ACR 1988, que tenham comparecido a consulta ambulatorial nos últimos 12 meses

- Critérios de exclusão:

Presença de outras doenças reumatológicas.

Informações insuficientes para determinação da SM.

7.4 COLETA DE DADOS

Foi elaborado um questionário para coleta de dados dos prontuários, envolvendo os aspectos demográficos dos pacientes, características da AR, obtenção do índice de atividade de doença (DAS 28) e as informações necessária para o diagnóstico da SM.

A. Dados demográficos - sexo e idade.

B. Dados clínicos relacionados a AR:

- Tempo de doença desde o diagnóstico;
- Uso atual ou prévio de glicocorticoide: as informações relacionadas a dose e duração do uso de prednisona foram e categorizadas da seguinte forma: não exposição exposição passada; exposição atual \leq 5mg dia; exposição atual entre 5 e 20mg/dia; exposição atual \geq 20 mg dia.
- DAS 28 - a atividade da doença do presente estudo foi medida através do valor do DAS28 calculado no dia da última consulta realizada com a apresentação das provas de atividade inflamatórias (VHS e PCR), dos exames laboratoriais relacionados ao perfil lipídico, utilizando o ponto de corte de 2,6 para remissão de doença (**ANEXO A**).

C. Variáveis da Síndrome Metabólica pelos critérios da NCEP ATP III (2005) - medidas da circunferência abdominal, pressão arterial, peso e altura. A circunferência abdominal foi medida em centímetros com fita métrica no ponto médio entre a última costela torácica anterior e a crista ílíaca anterior.

7.5 TRATAMENTO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS

Inicialmente a análise estatística descritiva foi realizada objetivando caracterizar a amostra. Foram calculadas as frequências absolutas e percentuais

para as variáveis categóricas, bem como as medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis quantitativas.

Realizou-se a análise de diferença de proporções (teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher quando apropriado) e o teste t de Student para amostras independentes para determinar associação entre a ocorrência de SM e as demais variáveis investigadas. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$ (LARSON; FARBER, 2016).

Todas as análises foram conduzidas usando o software IBM SPSS Statistics versão 20.0, considerando um intervalo de confiança de 95%.

7.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) - Universidade Federal de Campina Grande - Número do parecer: 2.794.822 (**ANEXO B**).

8. RESULTADOS

Os pacientes com AR que participaram de estudos anteriores constituíam um total de 104; destes, 24 foram excluídos da análise sendo considerados como perdas, já que por motivos desconhecidos não compareciam ao atendimento ambulatorial há mais de 12 meses. De 80 prontuários analisados, foram excluídos 10, sendo dois deles por apresentarem critérios de outras doenças reumatológicas (artrite psoriásica e artrite reativa) e por terem seus questionários respondidos sem a porcentagem mínima possível para a interpretação dos dados, restando, portanto, uma amostra composta por 70 pacientes.

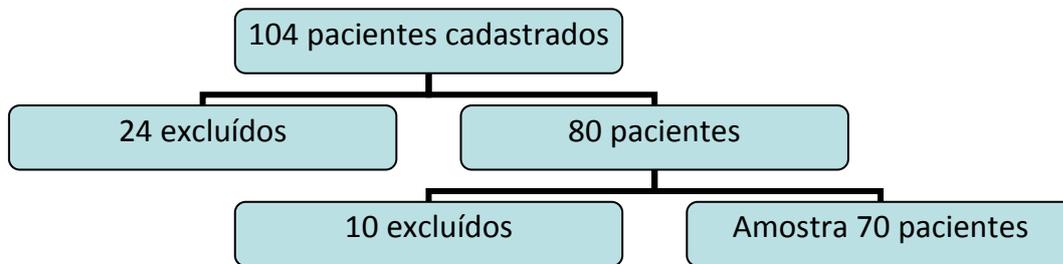


Figura 1: Fluxograma dos pacientes incluídos

Em relação à distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas, clínicas e laboratoriais, observou-se que 67 pacientes eram do sexo feminino (95,7%) e a média de idade foi de 56,33 anos (\pm 13,78). Outra característica da população estudada foi o tempo médio de doença de 11,78 anos (\pm 7,33) e o elevado índice de atividade de doença, o DAS 28, determinado em 63 pacientes com média: 4,23 (DP: 1,53). Além disso, os dados evidenciaram que grande parte dos pacientes possuíam circunferência abdominal acima do ideal e metade dos pacientes eram hipertensos. O uso de glicocorticoide foi frequente, porém na maioria em dose baixa de 5 mg ao dia (**Tabela 6**).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variáveis	n	%
Sexo (n 70)		
Feminino	67	95,7
Masculino	3	4,3
Circunferência abdominal (n 67)		
< 88 (M) ou < 102 (H)	23	34,3
≥ 88 (M) ou ≥ 102 (H)	44	65,7
Triglicerídeos (n 69)		
< 150	43	62,3
≥ 150	26	37,7
Colesterol HDL (n 70)		
< 40 (H) ou < 50 (M)	15	21,4
≥ 40 (H) ou ≥ 50 (M)	55	78,6
Glicemia em jejum (n 67)		
< 100	52	77,6
≥ 100	15	22,4
Hipertensão arterial (n 70)		
Sim	35	50,0
Não	35	50,0
Síndrome metabólica (n 70)		
Sim	29	41,4
Não	41	58,6
Uso de glicocorticoide (n 70)		
Sem exposição	15	21,4
Exposição de até 5mg/dia	43	61,4
Exposição de >5mg e <20mg/dia	6	8,6
Exposição a partir de 20mg/dia	6	8,6

Nota. DP = desvio-padrão. Os valores entre [] indicam o total de casos válidos para cada variável.

A Síndrome metabólica foi observada em 29 pacientes (41,4%) com artrite reumatoide. Entre os gêneros, assim como em relação a idade, o tempo de doença e o DAS 28, não ocorreu associação com a SM (**Tabela 7**).

A análise dos dados evidenciaram associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de síndrome metabólica, circunferência abdominal ($p = 0,008$), triglicerídeos ($p < 0,001$) e glicemia em jejum ($p < 0,001$).

A frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior entre pacientes que tinham glicemia em jejum ≥ 100 (86,7%), triglicerídeos ≥ 150 (76,9%) e circunferência abdominal ≥ 88 (52,3%).

Tabela 7. Análise de associação entre síndrome metabólica, características demográficas e clínicas.

Variáveis	Síndrome metabólica				Total		p-valor
	Sim n	%	Não n	%	n	%	
Sexo							0,261 ^(a)
Feminino	29	43,3	38	56,7	67	100,0	
Masculino	0	0,0	3	100,0	3	100,0	
Idade							0,742 ^(c)
Média ± DP	57,00 ± 11,64		55,88 ± 15,19		56,33 ± 13,78		
DAS 28							0,502 ^(c)
Média ± DP	4,38 ± 1,48		4,12 ± 1,57		4,23 ± 1,53		
Tempo de doença							0,958 ^(c)
Média ± DP	11,72 ± 8,77		11,82 ± 6,18		11,78 ± 7,33		
Circunferência abdominal							0,008^{(a)*}
< 88 (M) ou < 102 (H)	4	17,4	19	82,6	23	100,0	
≥ 88 (M) ou ≥ 102 (H)	23	52,3	21	47,7	44	100,0	
Triglicerídeos							< 0,001^{(b)*}
< 150	9	20,9	34	79,1	43	100,0	
≥ 150	20	76,9	6	23,1	26	100,0	
Colesterol HDL							0,291 ^(b)
< 40 (H) ou < 50 (M)	8	53,3	7	46,7	15	100,0	
≥ 40 (H) ou ≥ 50 (M)	21	38,2	34	61,8	55	100,0	
Glicemia em jejum							< 0,001^{(a)*}
< 100	13	25,0	39	75,0	52	100,0	
≥ 100	13	86,7	2	13,3	15	100,0	
Hipertensão arterial							0,225 ^(b)
Sim	17	48,6	18	51,4	35	100,0	
Não	12	34,3	23	65,7	35	100,0	

Nota. ^(a) Teste exato de Fisher; ^(b) Teste qui-quadrado de Pearson; ^(c) Teste t de *Student* para amostras independentes; * p < 0,05. Legenda: H = homens; M = mulheres.

Nosso estudo não mostrou associação estatística entre o uso atual ou prévio de glicocorticoide com a frequência de síndrome metabólica (p > 0,05) (**Tabela 8**).

Os valores da fração do colesterol HDL, não apresentou relação significativa com a SM, bem como os níveis pressóricos dos pacientes analisados.

Tabela 8. Análise de associação entre síndrome metabólica e uso de glicocorticoides.

Variáveis	Síndrome metabólica				Total		p-valor
	Sim		Não				
	n	%	n	%	n	%	
Uso de glicocorticoide							0,214 ^(a)
Sem exposição	5	33,3	10	66,7	15	100,0	
Exposição de até 5mg/dia	17	39,5	26	60,5	43	100,0	
Exposição de >5mg e <20mg/dia	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
Exposição a partir de 20mg/dia	5	83,3	1	16,7	6	100,0	

Nota. ^(a) Teste exato de Fisher.

9. DISCUSSÃO

Embora vários estudos sobre prevalência de SM na AR já tenham sido feitos mundialmente, a frequência encontrada nem sempre foi maior nesses pacientes. Além disso, a associação dos fatores relacionados a artrite reumatoide (atividade clínica da doença, marcadores inflamatórios, gravidade da doença, terapêutica) com SM também varia muito na literatura. Uma frequente explicação para essas discrepâncias é o uso de diferentes critérios para classificação de SM.

No entanto, quando se observam estudos que usam os mesmos critérios, ainda assim as taxas de prevalência variam muito. Portanto, é provável que outros fatores relacionados com as características da população estudada, incluindo fatores genéticos, étnicos, culturais, demográficos, socioeconômicos e clínicos, influenciem também as taxas de prevalência.

Assim, estudos em diferentes populações são importantes para se tentar detectar fatores mais associados com SM específicos daquela população e, a partir daí, tentar interferir nesses fatores, além de oferecer informações para se compreender a relação fisiopatológica entre os diferentes componentes e outros fatores de risco cardiovascular.

Os pacientes analisados no presente estudo foram do sexo feminino na grande maioria, em concordância com a literatura que mostra maior frequência de artrite reumatoide em mulheres, sedentária com nível de doença relativamente grave em acompanhamento por serviço terciário. Foi observado longo tempo de doença, atividade moderada da doença, a grande maioria em uso crônico de baixas doses de prednisona. Não foram avaliados quanto ao uso de Drogas Modificadoras de Doença, anti-TNF- alfa ou anti-inflamatórios não esteroidais.

A frequência de SM foi de 41,4% (n=29) usando a definição do NCEPIII (2005), exigindo-se a presença de pelo menos 3 dos 5 critérios; frequência esta semelhante a prevalência encontrada em vários estudos realizados utilizando NCEP III (2005). Na comparação com o estudo também transversal de Toms et al. (2009), por exemplo, a frequência foi de 40,1%. Discrepâncias maiores foram encontradas com os estudos de Deissein et al. (2006), cuja frequência foi de 19%, e Mok et al. (2011), de 20%. Estudos de caso-controle também mostraram frequências

semelhantes, como os de Giles et al. (2010), que encontrou 36%; Cunha et al. (2012), 39% e Karakoc et al. (2012), 42,6%.

Apesar do presente estudo não conter um grupo controle, revisão sistemática publicada em 2013 sobre prevalência de SM na população adulta do Brasil incluiu 10 estudos feitos em diversas regiões brasileiras e mostrou taxa média de SM de 29,6%. O único estudo feito no Nordeste do Brasil foi em amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos com de 25 a 87 anos, numa cidade no semiárido da Bahia, onde foi encontrada uma taxa ajustada por idade de 24,8% com a definição do NCEPIII de 2001 (ponto de corte de glicemia > 110mg/dL, em vez de 100mg/dL do NCEPIII 2005).

O primeiro estudo que demonstrou aumento da SM na AR foi feito na Universidade de Tennessee, EUA, publicado em 2008 com 154 pacientes e 85 controles (sem doença inflamatória crônica). Com a definição do NCEPIII de 2001, 42% dos pacientes com AR de longa duração (mediana: 20 anos), 30% dos pacientes com AR precoce (mediana: dois anos) e 22% dos controles apresentaram SM.

La Montagna et al. encontraram maior prevalência de RI (88,9% versus 6,2%) e mais aterosclerose subclínica (avaliada pela medida da espessura da parede íntima e média da artéria carótida comum por ultrassom) nos pacientes com AR.

O estudo de Karvounaris et al. feito na Grécia, com 200 pacientes com AR e um grupo controle composto de indivíduos sem AR ou outras doenças inflamatórias crônicas, encontrou taxa de SM (NCEPIII 2001) de 44% nos pacientes e 41% nos controles, também sem diferença estatística. Fato interessante observado nesse estudo foi a proporção muito maior de controles com obesidade abdominal (83% dos controles versus 71% dos pacientes) e hipertensão arterial (77,5% dos controles versus 66% dos pacientes), características que podem estar relacionadas com hábitos alimentares dessa população. Glicocorticoide era usado por menos de 30% dos pacientes e anti-TNF-alfa por cerca de 40%. A baixa proporção de pacientes em uso de glicocorticóides e a taxa considerável de uso de biológico podem ter contribuído para reduzir a taxa de SM entre os pacientes e aproximá-los dos controles. Têm-se documentado efeitos favoráveis dos anti-TNF-alfa na RI em pacientes com AR. Com relação aos corticosteroides, tanto dose cumulativa quanto uso crônico de corticoide estiveram relacionados com RI e aterosclerose subclínica

no estudo italiano e os autores acreditam que a exposição ao glicocorticoide possa ser o fator desencadeante da RI e aterosclerose.

Toms et al., no Reino Unido, estudaram a relação da exposição de glicocorticoide com SM e categorizaram a exposição em nenhuma, baixa (< 7,5mg/dia > 6 meses) e média (7,5mg/dia a 30mg/dia > 6 meses). Nem os autores nem o presente estudo encontraram qualquer associação do corticoide com SM.

Outros estudos demonstraram também que uso contínuo dessas drogas é preditor independente para RI e SM em pacientes com AR, enquanto outros autores não encontraram essa associação. Parece que glicocorticoides em curto prazo, pelo efeito anti-inflamatório sistêmico, poderia melhorar a RI, mas os efeitos colaterais de longo prazo (dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão, RI e obesidade abdominal) poderiam coletivamente contribuir para aumento da RI, desenvolvimento de SM e aterosclerose.

Em 2011 foi publicado outro estudo americano de Crowson et al. com 232 casos e 1.241 controles (pacientes sem AR) que mostrou taxa de SM de 33% e 25%, respectivamente. Os autores acreditam que a exclusão do estudo de pacientes com doença cardiovascular prévia possa ter diminuído a prevalência real de SM nos pacientes.

Outros dois estudos realizados na Turquia e no Marrocos mostraram prevalências de 42,6% e 32,4%, respectivamente, com diferenças estatisticamente significativas com relação aos controles. Nos dois estudos, os pacientes apresentavam menor idade e menor tempo de doença do que nossos pacientes. A velocidade de hemossedimentação elevada e uso de glicocorticoide foram associados com SM no estudo marroquino.

Estudo americano com 131 pacientes e 121 controles sem AR mostrou taxas de SM de 36% na AR e 27% nos controles, sem diferença estatisticamente significativa. Em nosso estudo, 82,75% dos pacientes com síndrome metabólica apresentaram exposição atual ou prévia ao uso de glicocorticoide. Dos pacientes sem síndrome metabólica, 75,60% tinham ou já tiveram exposição ao glicocorticoide (CROWSON et al., 2011).

Estudo multicêntrico feito na Argentina e publicado em 2013 avaliou 409 pacientes com AR e 624 controles e encontrou efeito protetor da hidroxicloroquina

na SM. Nesse estudo o grupo controle foi composto de pacientes sem AR e com diagnóstico de outras doenças reumáticas como osteoartrite, lombalgia, fibromialgia. A prevalência de SM pelo NCEPIII (2005) foi de 30% e 39% nos pacientes e controles, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. Talvez as características dos pacientes do grupo controle tenham elevado a taxa de SM nesse grupo e a aproximado da dos pacientes com AR. Os outros fatores associados com SM nesse estudo foram idade, fator reumatoide e anti-CCP positivos (SALINAS et al., 2013).

No nosso estudo, a frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior nos pacientes com a glicemia de jejum ≥ 100 (86,7%). Esse achado caracteriza uma população de pacientes com excesso de peso, que pode ser secundária aos hábitos alimentares à base de carboidratos característicos da população nordestina, sedentarismo e exposição crônica prévia ou atual ao uso de glicocorticoide (78,6% do total de pacientes). Orientação nutricional, atividade física adequada e uso mais racional de glicocorticoides podem contribuir para se diminuir o risco cardiovascular nos pacientes com AR.

Um estudo brasileiro de publicação recente (2012) desenvolvido em Porto Alegre por Cunha et al. incluiu 283 pacientes com AR e 226 controles saudáveis e encontrou uma taxa de SM maior nos pacientes do que nos controles (39% versus 19,5%). A média de idade e da duração da doença foi similar à do nosso estudo, mas a proporção de pacientes do sexo masculino foi maior no estudo de Cunha (17,7% versus 4,3%). Casos e controles tinham prevalências similares de obesidade. Nos pacientes com AR, a SM foi associada com idade mais avançada, nível educacional mais baixo e atividade da doença.

Idade mais avançada tem sido associada com a presença de SM em vários estudos. Em nosso estudo, no entanto, não houve diferença estatística entre paciente com ou sem a SM ($57,00 \pm 11,64$ versus $55,88 \pm 15,19$). Uma provável explicação para esse fato é a diferença nos aspectos demográficos da população e a menor amostra de pacientes se comparada a outros estudos maiores.

Duração da doença não foi associada com SM no estudo de Cunha et al. Associação entre atividade inflamatória e SM tem sido encontrada por alguns autores, mas não por outros. Citocinas inflamatórias presentes na AR, principalmente TNF-alfa e IL-6, aumentam a RI, a qual promove hiperglicemia,

hiperinsulinemia compensatória e dislipidemia e favorece maior risco para desenvolvimento de SM.

A menor prevalência de SM tanto na AR quanto nos controles (19% e 15,6%) foi do estudo de Lee et al. (2013) da Coreia, com 84 casos e 109 controles saudáveis, todos do sexo feminino. Os pacientes apresentavam doença mais precoce (mediana: 3,5 anos) e menor idade (50,6 anos \pm 11,3). Além desses fatores demográficos, características genéticas, culturais e relacionadas aos hábitos alimentares específicas dessa população podem ter contribuído para menor taxa de SM. A proporção de obesidade abdominal (29,8%) foi menor do que no nosso estudo, mas a de hipertensão arterial (44%) foi bastante semelhante.

A controversa associação de atividade inflamatória da AR com SM pode ser explicada pelos instrumentos usados nos estudos para avaliar inflamação. Tanto o *Disease Activity Score* (DAS28) quanto os marcadores sorológicos inflamatórios (VHS, PCR) avaliam atividade circunstancial, e não atividade ao longo do tempo. O presente estudo não encontrou associação com atividade de doença avaliada pelo DAS 28 entre os pacientes com e sem síndrome metabólica nem com o tempo de doença.

Este estudo apresenta algumas limitações. Não foram avaliados outros fatores como score HAQ, uso de DMARDS ou inibidores do TNF alfa ou anti-inflamatórios, provas de atividade inflamatória como VHS e PCR (o VHS foi usado apenas para o cálculo da doença na hora da aplicação do questionário, sem coleta isolada) ou ainda outros fatores associados ao aumento de risco cardiovascular como tabagismo, sedentarismo e alcoolismo ou ainda nível socioeconômico dos pacientes.

A falta de um grupo controle sem AR impossibilita a comparação das frequências de SM entre pacientes com AR e indivíduos sem a doença na população estudada. Portanto, embora uma frequência de 41,4% nos pacientes possa parecer alta, não se pode afirmar que SM é maior nos pacientes com AR do que na população sem AR.

Estudos de prevalência de SM feitos em população adulta brasileira por outros autores fazem-nos acreditar que a frequência encontrada nos pacientes do presente estudo seja maior do que na população geral (29,6%). No entanto,

características genéticas, culturais e nutricionais específicas das regiões brasileiras devem ser consideradas e a taxa brasileira pode não ser uma boa referência de controle para população nordestina.

Outra limitação do estudo foi com relação ao tamanho da amostra, que pode ter influenciado a falta de significância estatística de algumas comparações.

Com relação aos componentes da SM, chama atenção a alta proporção de pacientes com adiposidade abdominal (65,7%) e hipertensão arterial (50%). Maior atenção deve ser dada a esses pacientes com relação à orientação nutricional e à atividade física, com intuito de perda de peso e melhor controle das alterações metabólicas.

10. CONCLUSÕES

A associação entre artrite reumatoide e a síndrome metabólica foi constatada em 40% da população estudada, evidenciando-se maior significância das variáveis relacionadas a medida da circunferência abdominal, a hipertrigliceridemia e a elevação da glicemia.

As características demográficas como amostra predominantemente composta por mulheres de elevada faixa etária, e as características da AR como o longo tempo de doença e o índice de atividade de doença, não revelaram associação com a SM.

Uma proporção maior de pacientes sem alterações do perfil lipídico estudado foi encontrada ao observarmos todos os portadores de artrite reumatoide (AR). Analisando isoladamente pacientes com AR e SM foram observadas significativas alterações lipídicas, particularmente se enfocarmos os níveis de triglicerídios. Se compararmos os pacientes com síndrome metabólica aos pacientes sem esta, as alterações lipídicas foram mais significativas para os níveis de colesterol HDL.

O uso de glicocorticoide comumente utilizado em ambos os grupos, AR com ou sem SM, assim como a hipertensão arterial encontrada em metade da amostra, não apresentou relação significativa naqueles pacientes com a SM.

Diante da presença de SM em pacientes com AR, torna-se evidente a necessidade de intervenção precoce nesta população, a fim de evitar complicações deste distúrbio metabólico, o que pioraria o prognóstico e elevaria ainda mais o risco cardiovascular desses pacientes, que já se encontra aumentado pela doença de base

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSIS, Marcos Renato de; SERAFIM, Patrícia Amanda. A artrite reumatoide e a síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 93-94, 2016.

CASTAÑEDA, Santos, et al. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, p. 618–626, 2015.

CHUNG, Cecilia P., et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 2, p. 756-763, 2008.

CROWSON, Cynthia S., et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. **The Journal of Rheumatology**, v. 38, n.1, p. 29-35, 2011.

CUNHA, Viviane Roseli da, et al. Artrite reumatoide e síndrome metabólica. **Revista brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 260-268, 2011.

CUNHA, Viviane Roseli da, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 3, p. 186-191, 2012.

DESSEIN, Patrick H., et al. 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 Research & Therapy**, v. 4, n. 5, 2002.

DEISSEIN, Patrick H.; TOBIAS, Milton; VELLER, Martin G. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 12, p. 2425-2432, 2006.

ELKAN, Ann-Charlotte et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. **Arthritis research & Therapy**, v. 11, n. 2, 2009.

FREITAS, Eulilian Dias de, et al. Síndrome metabólica: uma revisão dos critérios de diagnóstico. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 403-411, 2008.

GILES, Jon T., et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 11, p. 3173-3182, 2010.

GRUNDY, Scott M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

HALLAJZADEH, Jamal, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, 2017.

HUGO, Marie, et al. Energy expenditure and nutritional complications of metabolic syndrome and rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: an observational study using calorimetry and actimetry. **Rheumatology**, v. 55, n. 7, p. 1202-1209, 2016.

KARAKOC, Mehmet, et al. The relationship of metabolic syndrome with disease activity and the functional status in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 4, n. 4, p. 279-285, 2012.

KARIMI, Marjaneh, et al. The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 14, n. 3, p. 248-254, 2011.

KARVOUNARIS S. A., 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. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 1, p. 28-33, 2007.

LABITIGAN, Monalyn, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 66, n. 4, p. 600-607, 2014.

LA MONTAGNA, Giovanni, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 4, n. 2, p. 130- 135, 2007.

LEE, Seung-Geun, et al. Is the frequency of metabolic syndrome higher in South Korean women with rheumatoid arthritis than in healthy subjects. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 206-215, 2013.

LIAO, Katherine P. Coronary artery disease in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, and diagnostic implications. **UpToDate**, 2018. Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/coronary-artery-disease-in-rheumatoid-arthritis-pathogenesis-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnostic-implications/contributors>>. Acesso em: 04/09/2018.

MALESCI, D.; VALENTINI, G.; LA MONTAGNA, G. La síndrome metabólica nelle malattie reumatiche infiammatorie. **Reumatismo**, v. 58, n. 3, p. 169-173, 2006.

MEDEIROS, Marta Maria das Chagas, et al. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 6, p. 477-484, 2015.

MOK, Chi Chiu, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. 2, p. 195-202, 2011.

MOTTILLO, Salvatore, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 14, p.1113-1132, 2010.

OLIVEIRA, Brenda Maria Gurgel Barreto de, et al. Síndrome metabólica em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide acompanhados em um Hospital Universitário do Nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 117-125, 2016.

PARRA-SALCEDO, Federico, et al. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. **Arthritis Research & Therapy**, v. 17, n. 34, 2015.

PEREIRA, Ivânio Alves, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 4, p. 474-495, 2012.

ROSTOM, Samira, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. **BioMed Central Musculoskeletal Disorders**, v.14, n. 147, 2013.

RUSCITTI, Piero, et al. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional, multicenter GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. **Medicine**, v. 96, n. 42, 2017.

SALINAS, María Jezabel Haye, et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 8, p. 439-443, 2013.

TOMS, Tracey E., et al. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. **Arthritis Research and Therapy**, v. 10, n. 6, 2008.

ZHANG, Jianming, et al. The Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, 2013.

ZONANA-NACACH, Abraham, et al. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 14, n. 2, p. 74-77, 2008.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO APLICADO

DATA: __/__/__

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

QUESTIONÁRIO – PERFIL LIPÍDICO E DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA – ARTRITE REUMATÓIDE

Parte 1 – Informações gerais

1. Sexo: Feminino () Masculino ()
2. Idade: <10 () 10-25 () 25-40 () 40-55 () >55 () VALOR: _____
3. DAS 28: <2,6 () 2,6-3,2 () 3,2-5,1 () >5,1 () VALOR: _____
4. Tempo de doença: _____
5. Já fez uso de corticoide no passado? SIM () NÃO ()

Se sim, por quanto tempo? _____

6. Atualmente em uso de corticoide? SIM () NÃO ()

Se sim, qual a dose? _____

Parte 2 – NCEP-ATP III

1. Circunferência abdominal: VALOR: _____
Homens: >102cm () ≤ 102cm ()
Mulheres: > 88 cm () ≤ 88cm ()
2. Triglicédeos: ≥150 mg/dL () <150 mg/dL () VALOR: _____
3. HDL Colesterol: VALOR: _____
Homens: <40 mg/dL () ≥40 mg/dL ()
Mulheres: <50 mg/dL () ≥50 mg/dL ()
4. Pressão arterial: ≥130 mmHg e/ou ≥85 mmHg () < 130/85 mmHg ()
VALOR: _____
5. Glicemia de jejum: ≥100 mg/dL () <100 mg/dL () VALOR: _____

PONTUAÇÃO: _____

ANEXO B –



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS - CEP
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC



DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DE PROJETO

Declaro para fins de comprovação que foi analisado e aprovado neste Comitê de Ética em Pesquisa – CEP o projeto de número CAAE: 89328318.9.0000.5182, Número do Parecer: 2.794.822 intitulado: **FREQUÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE.**

Estando o (a) pesquisador (a) ciente de cumprir integralmente os itens da Resolução nº. 466/ 2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, responsabilizando-se pelo andamento, realização e conclusão deste projeto, bem como comprometendo-se a enviar por meio da Plataforma Brasil no prazo de 30 dias relatório do presente projeto quando da sua conclusão, ou a qualquer momento, se o estudo for interrompido.

Andréia Oliveira Barros Sousa
 Andréia Oliveira Barros Sousa
 Coordenadora *pro tempore* CEP/ HUAC

Campina Grande - PB, 02 de Agosto de 2018.

Rua.: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, Campina Grande – PB.
 Telefone.: (83) 2101 – 5545. E-mail.: cep@huac.ufcg.edu.br

ANEXO C – Artigo**FREQUÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo^{1}, Nathanny Thuanny de Oliveira Alves², Simão Pedro Araújo de Medeiros².*

1. Professora Doutora de Reumatologia (UACM-CCBS-UFCG)

*Correspondência: Rua José Bonifácio,67 – Campina Grande - PB

CEP: 58400 -250 Endereço eletrônico: evaniacqf@uol.com.br

2. Graduandos em Medicina (UACM-CCBS-UFCG)

INTRODUÇÃO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune e crônica que acomete preferencialmente articulações periféricas. A síndrome metabólica (SM) corresponde a um conjunto de fatores de risco cardiovascular clássicos, sendo a doença cardiovascular atualmente a maior causa de mortalidade nos pacientes com AR. **OBJETIVO:** O trabalho objetiva avaliar a frequência de Síndrome Metabólica nos pacientes atendidos no ambulatório de Artrite Reumatoide do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande – PB **MÉTODO:** Estudo retrospectivo, utilizando dados demográficos e clínicos dos pacientes contidos nos prontuários, aplicando os critérios de Síndrome Metabólica do NCEP ATP III (2005) para ao diagnóstico precoce de associação de tais comorbidades. **RESULTADOS:** A Síndrome metabólica foi observada em 29 pacientes (41,4%) com artrite reumatoide. A frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior entre pacientes que tinham glicemia em jejum ≥ 100 (86,7%), triglicerídeos ≥ 150 (76,9%) e circunferência abdominal ≥ 88 (52,3%). **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou resultado similar com outros estudos na literatura, corroborando a significativa frequência de SM nos pacientes com AR, embora o resultado possa ser bastante diferente em virtude da variabilidade sociodemográfica das populações estudadas.

Palavras-chave: síndrome metabólica; artrite reumatoide; risco cardiovascular.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, autoimmune and chronic inflammatory disease that affects peripheral joints preferentially. Metabolic Syndrome corresponds to a set of classic cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease is currently the largest cause of mortality in RA patients. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to evaluate the frequency of Metabolic Syndrome in patients attended at the Rheumatoid Arthritis outpatient clinic of the Alcides Carneiro University Hospital in Campina Grande, Brazil. **METHODS:** Retrospective study using demographic and clinical data from patients in the medical records, applying the criteria of Metabolic Syndrome of the NCEP ATP III (2005) for the early diagnosis of association of such comorbidities. **RESULTS:** Metabolic syndrome was observed in 29 patients (41.4%) with rheumatoid arthritis. The frequency of metabolic syndrome was significantly higher among patients with fasting glycemia ≥ 100 (86.7%), triglycerides ≥ 150 (76.9%) and abdominal circumference ≥ 88 (52.3%). **CONCLUSION:** Our study found similar results with other studies in the literature, corroborating the significant frequency of MS in patients with RA, although the result may be quite different due to the sociodemographic variability of the populations studied.

Keywords: metabolic syndrome; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva, preferencialmente de articulações periféricas^{1,2}. Os pacientes com AR apresentam redução da expectativa de vida, a qual está relacionada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares¹.

Por sua vez, a Síndrome Metabólica (SM) designa um conjunto de fatores de risco cardiovascular clássicos, como obesidade central, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia/resistência insulínica e é considerada preditora de risco para diabetes e doença cardiovascular¹. Evidências mostram uma associação entre a artrite

reumatóide, sua atividade inflamatória e a síndrome metabólica, porém os resultados sobre a prevalência da SM nos pacientes com AR são conflitantes, variando de 14% a 63^{1,2}. Alguns estudos transversais controlados demonstraram prevalência maior nos pacientes com AR do que nos controles, porém outros não mostraram diferenças².

O risco aumentado de SM nos pacientes com AR é favorecido pela aterosclerose acelerada, relacionada à atividade inflamatória sistêmica, somadas à alta prevalência de fatores de risco tradicionais cardiovasculares nesses pacientes². O estado inflamatório crônico, limitações de mobilidade, sedentarismo e uso de anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticoides, determina a ativação de mecanismos lesivos à circulação e aumenta a predisposição à SM³.

Atualmente, é recomendada a investigação precoce e o monitoramento dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, visto que estão associados à maior atividade clínica da AR, pior prognóstico e risco cardiovascular duas vezes maior³. Diagnosticar e tratar precoce e adequadamente comorbidades como a síndrome metabólica é de grande importância no manejo de pacientes com artrite reumatoide, pois reduz a morbimortalidade relacionada à doença e melhora a qualidade de vida do paciente⁴.

METODOLOGIA

DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO: O estudo consistiu em uma análise retrospectiva de prontuários no período de agosto a novembro de 2018.

POPULAÇÃO DO ESTUDO: Pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR 1988, que fizeram parte de estudos anteriores de avaliação de atividade de doença e da qualidade de vida, que continuam o acompanhamento ambulatorial no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande.

CRITÉRIOS:

- Critérios de inclusão: Pacientes com AR de acordo com os critérios do ACR 1988, que tenham comparecido a consulta ambulatorial nos últimos 12 meses

- Critérios de exclusão: Presença de outras doenças reumatológicas e informações insuficientes para determinação da SM.

COLETA DE DADOS: Foi elaborado um questionário para coleta de dados dos prontuários, envolvendo os aspectos demográficos dos pacientes, características da AR, obtenção do índice de atividade de doença (DAS 28) e as informações necessária para o diagnóstico da SM.

A. Dados demográficos - sexo e idade.

B. Dados clínicos relacionados a AR:

- Tempo de doença desde o diagnóstico;
- Uso atual ou prévio de glicocorticoide: as informações relacionadas a dose e duração do uso de prednisona foram e categorizadas da seguinte forma: não exposição exposição passada; exposição atual \leq 5mg dia; exposição atual entre 5 e 20mg/dia; exposição atual \geq 20 mg dia.
- DAS 28 - a atividade da doença do presente estudo foi medida através do valor do DAS28 calculado no dia da última consulta realizada com a apresentação das provas de atividade inflamatórias (VHS e PCR), dos exames laboratoriais relacionados ao perfil lipídico, utilizando o ponto de corte de 2,6 para remissão de doença.

C. Variáveis da Síndrome Metabólica pelos critérios da NCEP ATP III (2005) - medidas da circunferência abdominal, pressão arterial, peso e altura. A circunferência abdominal foi medida em centímetros com fita métrica no ponto médio entre a última costela torácica anterior e a crista ilíaca anterior.

TRATAMENTO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DE DADOS: Inicialmente a análise estatística descritiva foi realizada objetivando caracterizar a amostra. Foram calculadas as frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas, bem como as medidas de tendência central e de variabilidade para as variáveis quantitativas.

Realizou-se a análise de diferença de proporções (teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher quando apropriado) e o teste t de Student para

amostras independentes para determinar associação entre a ocorrência de SM e as demais variáveis investigadas. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Todas as análises foram conduzidas usando o software IBM SPSS Statistics versão 20.0, considerando um intervalo de confiança de 95%.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) - Universidade Federal de Campina Grande - Número do parecer: 2.794.822.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os pacientes com AR que participaram de estudos anteriores constituíam um total de 104; destes, 24 foram excluídos da análise sendo considerados como perdas, já que por motivos desconhecidos não compareciam ao atendimento ambulatorial há mais de 12 meses. De 80 prontuários analisados, foram excluídos 10, sendo dois deles por apresentarem critérios de outras doenças reumatológicas (artrite psoriásica e artrite reativa) e por terem seus questionários respondidos sem a porcentagem mínima possível para a interpretação dos dados, restando, portanto, uma amostra composta por 70 pacientes.

Em relação à distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas, clínicas e laboratoriais, observou-se que 67 pacientes eram do sexo feminino (95,7%) e a média de idade foi de 56,33 anos ($\pm 13,78$). Outra característica da população estudada foi o tempo médio de doença de 11,78 anos ($\pm 7,33$) e o elevado índice de atividade de doença, o DAS 28, determinado em 63 pacientes com média: 4,23 (DP: 1,53). Além disso, os dados evidenciaram que grande parte dos pacientes possuíam circunferência abdominal acima do ideal e metade dos pacientes eram hipertensos. O uso de glicocorticoide foi frequente, porém na maioria em dose baixa de 5 mg ao dia (I TABELA).

I Tabela. Distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variáveis	n	%
Sexo (n 70)		
Feminino	67	95,7

Masculino	3	4,3
Circunferência abdominal (n 67)		
< 88 (M) ou < 102 (H)	23	34,3
≥ 88 (M) ou ≥ 102 (H)	44	65,7
Triglicerídeos (n 69)		
< 150	43	62,3
≥ 150	26	37,7
Colesterol HDL (n 70)		
< 40 (H) ou < 50 (M)	15	21,4
≥ 40 (H) ou ≥ 50 (M)	55	78,6
Glicemia em jejum (n 67)		
< 100	52	77,6
≥ 100	15	22,4
Hipertensão arterial (n 70)		
Sim	35	50,0
Não	35	50,0
Síndrome metabólica (n 70)		
Sim	29	41,4
Não	41	58,6
Uso de glicocorticoide (n 70)		
Sem exposição	15	21,4
Exposição de até 5mg/dia	43	61,4
Exposição de >5mg e <20mg/dia	6	8,6
Exposição a partir de 20mg/dia	6	8,6

Nota. DP = desvio-padrão. Os valores entre [] indicam o total de casos válidos para cada variável.

A Síndrome metabólica foi observada em 29 pacientes (41,4%) com artrite reumatoide. Entre os gêneros, assim como em relação a idade, o tempo de doença e o DAS 28, não ocorreu associação com a SM (II TABELA).

A análise dos dados evidenciaram associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de síndrome metabólica, circunferência abdominal ($p = 0,008$), triglicerídeos ($p < 0,001$) e glicemia em jejum ($p < 0,001$).

A frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior entre pacientes que tinham glicemia em jejum ≥ 100 (86,7%), triglicerídeos ≥ 150 (76,9%) e circunferência abdominal ≥ 88 (52,3%).

II Tabela. Análise de associação entre síndrome metabólica, características demográficas e clínicas.

Variáveis	Síndrome metabólica				Total		p-valor
	Sim		Não		n	%	
	n	%	n	%	n	%	

Sexo							0,261 ^(a)
Feminino	29	43,3	38	56,7	67	100,0	
Masculino	0	0,0	3	100,0	3	100,0	
Idade							0,742 ^(c)
Média ± DP	57,00 ± 11,64		55,88 ± 15,19		56,33 ± 13,78		
DAS 28							0,502 ^(c)
Média ± DP	4,38 ± 1,48		4,12 ± 1,57		4,23 ± 1,53		
Tempo de doença							0,958 ^(c)
Média ± DP	11,72 ± 8,77		11,82 ± 6,18		11,78 ± 7,33		
Circunferência abdominal							0,008^{(a)*}
< 88 (M) ou < 102 (H)	4	17,4	19	82,6	23	100,0	
≥ 88 (M) ou ≥ 102 (H)	23	52,3	21	47,7	44	100,0	
Triglicerídeos							< 0,001^{(b)*}
< 150	9	20,9	34	79,1	43	100,0	
≥ 150	20	76,9	6	23,1	26	100,0	
Colesterol HDL							0,291 ^(b)
< 40 (H) ou < 50 (M)	8	53,3	7	46,7	15	100,0	
≥ 40 (H) ou ≥ 50 (M)	21	38,2	34	61,8	55	100,0	
Glicemia em jejum							< 0,001^{(a)*}
< 100	13	25,0	39	75,0	52	100,0	
≥ 100	13	86,7	2	13,3	15	100,0	
Hipertensão arterial							0,225 ^(b)
Sim	17	48,6	18	51,4	35	100,0	
Não	12	34,3	23	65,7	35	100,0	

Nota. ^(a) Teste exato de Fisher; ^(b) Teste qui-quadrado de Pearson; ^(c) Teste t de *Student* para amostras independentes; * p < 0,05. Legenda: H = homens; M = mulheres.

Nosso estudo não mostrou associação estatística entre o uso atual ou prévio de glicocorticoide com a frequência de síndrome metabólica (p > 0,05) (III TABELA).

Os valores da fração do colesterol HDL, não apresentou relação significativa com a SM, bem como os níveis pressóricos dos pacientes analisados.

III Tabela. Análise de associação entre síndrome metabólica e uso de glicocorticoides.

Variáveis	Síndrome metabólica				Total	p-valor
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Uso de glicocorticoide						0,214 ^(a)

Sem exposição	5	33,3	10	66,7	15	100,0
Exposição de até 5mg/dia	17	39,5	26	60,5	43	100,0
Exposição de >5mg e <20mg/dia	2	33,3	4	66,7	6	100,0
Exposição a partir de 20mg/dia	5	83,3	1	16,7	6	100,0

Nota. ^(a) Teste exato de Fisher.

Embora vários estudos sobre prevalência de SM na AR já tenham sido feitos mundialmente, a frequência encontrada nem sempre foi maior nesses pacientes. Além disso, a associação dos fatores relacionados a artrite reumatoide (atividade clínica da doença, marcadores inflamatórios, gravidade da doença, terapêutica) com SM também varia muito na literatura. Uma frequente explicação para essas discrepâncias é o uso de diferentes critérios para classificação de SM.

No entanto, quando se observam estudos que usam os mesmos critérios, ainda assim as taxas de prevalência variam muito. Portanto, é provável que outros fatores relacionados com as características da população estudada, incluindo fatores genéticos, étnicos, culturais, demográficos, socioeconômicos e clínicos, influenciem também as taxas de prevalência.

Assim, estudos em diferentes populações são importantes para se tentar detectar fatores mais associados com SM específicos daquela população e, a partir daí, tentar interferir nesses fatores, além de oferecer informações para se compreender a relação fisiopatológica entre os diferentes componentes e outros fatores de risco cardiovascular.

Os pacientes analisados no presente estudo foram do sexo feminino na grande maioria, em concordância com a literatura que mostra maior frequência de artrite reumatoide em mulheres, sedentária com nível de doença relativamente grave em acompanhamento por serviço terciário. Foi observado longo tempo de doença, atividade moderada da doença, a grande maioria em uso crônico de baixas doses de prednisona. Não foram avaliados quanto ao de Drogas Modificadoras de Doença, anti-TNF- alfa ou anti-inflamatórios não esteroidais.

A frequência de SM foi de 41,4% (n=29) usando a definição do NCEPIII (2005), exigindo-se a presença de pelo menos 3 dos 5 critérios; frequência esta semelhante a prevalência encontrada em vários estudos realizados utilizando NCEP

III (2005). Na comparação com outro estudo também transversal de 2009, por exemplo, a frequência foi de 40,1%⁵. Discrepâncias maiores foram encontradas com outros dois trabalhos cuja frequência foi de 19% e de 20%^{6,7}. Estudos de caso-controle também mostraram frequências semelhantes, variando de 36% a 42,6%^{8,9,10}.

Apesar do presente estudo não conter um grupo controle, revisão sistemática publicada em 2013 sobre prevalência de SM na população adulta do Brasil incluiu 10 estudos feitos em diversas regiões brasileiras e mostrou taxa média de SM de 29,6%. O único estudo feito no Nordeste do Brasil foi em amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos com de 25 a 87 anos, numa cidade no semiárido da Bahia, onde foi encontrada uma taxa ajustada por idade de 24,8% com a definição do NCEPIII de 2001 (ponto de corte de glicemia > 110mg/dL, em vez de 100mg/dL do NCEPIII 2005).

O primeiro estudo que demonstrou aumento da SM na AR foi feito na Universidade de Tennessee, EUA, publicado em 2008 com 154 pacientes e 85 controles (sem doença inflamatória crônica). Com a definição do NCEPIII de 2001, 42% dos pacientes com AR de longa duração (mediana: 20 anos), 30% dos pacientes com AR precoce (mediana: dois anos) e 22% dos controles apresentaram SM¹¹.

Além disso, foi encontrada uma maior prevalência de RI (88,9% versus 6,2%) e mais aterosclerose subclínica (avaliada pela medida da espessura da parede íntima e média da artéria carótida comum por ultrassom) nos pacientes com AR¹².

Nesse contexto, um estudo realizado na Grécia, com 200 pacientes com AR e um grupo controle composto de indivíduos sem AR ou outras doenças inflamatórias crônicas, encontrou taxa de SM (NCEPIII 2001) de 44% nos pacientes e 41% nos controles, também sem diferença estatística. Fato interessante observado nesse estudo foi a proporção muito maior de controles com obesidade abdominal (83% dos controles versus 71% dos pacientes) e hipertensão arterial (77,5% dos controles versus 66% dos pacientes), características que podem estar relacionadas com hábitos alimentares dessa população.¹³

Ademais, glicocorticoide era usado por menos de 30% dos pacientes e anti-TNF-alfa por cerca de 40%. A baixa proporção de pacientes em uso de

glicocorticóides e a taxa considerável de uso de biológico podem ter contribuído para reduzir a taxa de SM entre os pacientes e aproximá-los dos controles. Têm-se documentado efeitos favoráveis dos anti-TNF-alfa na RI em pacientes com AR. Com relação aos corticosteroides, tanto dose cumulativa quanto uso crônico de corticoide estiveram relacionados com RI e aterosclerose subclínica no estudo italiano e os autores acreditam que a exposição ao glicocorticoide possa ser o fator desencadeante da RI e aterosclerose.^{13,14}

No Reino Unido, foi estudada a relação da exposição de glicocorticoide com SM e categorizaram a exposição em nenhuma, baixa (< 7,5mg/dia > 6 meses) e média (7,5mg/dia a 30mg/dia > 6 meses). Nem os autores nem o presente estudo encontraram qualquer associação do corticoide com SM.⁵

Estudo americano com 131 pacientes e 121 controles sem AR mostrou taxas de SM de 36% na AR e 27% nos controles, sem diferença estatisticamente significativa. Em nosso estudo, 82,75% dos pacientes com síndrome metabólica apresentaram exposição atual ou prévia ao uso de glicocorticoide. Dos pacientes sem síndrome metabólica, 75,60% tinham ou já tiveram exposição ao glicocorticoide¹⁵.

Em 2011 foi publicado estudo americano com 232 casos e 1.241 controles (pacientes sem AR) que mostrou taxa de SM de 33% e 25%, respectivamente. Os autores acreditam que a exclusão do estudo de pacientes com doença cardiovascular prévia possa ter diminuído a prevalência real de SM nos pacientes.¹⁵

Estudo multicêntrico feito na Argentina e publicado em 2013 avaliou 409 pacientes com AR e 624 controles e encontrou efeito protetor da hidroxiquina na SM. Nesse estudo o grupo controle foi composto de pacientes sem AR e com diagnóstico de outras doenças reumáticas como osteoartrite, lombalgia, fibromialgia. A prevalência de SM pelo NCEPIII (2005) foi de 30% e 39% nos pacientes e controles, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. Talvez as características dos pacientes do grupo controle tenham elevado a taxa de SM nesse grupo e a aproximado da dos pacientes com AR. Os outros fatores associados com SM nesse estudo foram idade, fator reumatoide e anti-CCP⁹.

No nosso estudo, a frequência de síndrome metabólica foi significativamente maior nos pacientes com a glicemia de jejum ≥ 100 (86,7%). Esse achado

caracteriza uma população de pacientes com excesso de peso, que pode ser secundária aos hábitos alimentares à base de carboidratos característicos da população nordestina, sedentarismo e exposição crônica prévia ou atual ao uso de glicocorticoide (78,6% do total de pacientes). Orientação nutricional, atividade física adequada e uso mais racional de glicocorticoides podem contribuir para se diminuir o risco cardiovascular nos pacientes com AR.

Um estudo brasileiro desenvolvido em Porto Alegre incluiu 283 pacientes com AR e 226 controles saudáveis e encontrou uma taxa de SM maior nos pacientes do que nos controles (39% versus 19,5%). A média de idade e da duração da doença foi similar à do nosso estudo, mas a proporção de pacientes do sexo masculino foi menor neste (17,7% versus 4,3%). Casos e controles tinham prevalências similares de obesidade. Nos pacientes com AR, a SM foi associada com idade mais avançada, nível educacional mais baixo e atividade da doença.⁹

Idade mais avançada tem sido associada com a presença de SM em vários estudos. Em nosso estudo, no entanto, não houve diferença estatística entre paciente com ou sem a SM ($57,00 \pm 11,64$ versus $55,88 \pm 15,19$). Uma provável explicação para esse fato é a diferença nos aspectos demográficos da população e a menor amostra de pacientes se comparada a outros estudos maiores.

A menor prevalência de SM tanto na AR quanto nos controles (19% e 15,6%) foi resultante de estudo com 84 casos e 109 controles saudáveis, todos do sexo feminino. Os pacientes apresentavam doença mais precoce (mediana: 3,5 anos) e menor idade ($50,6$ anos $\pm 11,3$). Além desses fatores demográficos, características genéticas, culturais e relacionadas aos hábitos alimentares específicas dessa população podem ter contribuído para menor taxa de SM. A proporção de obesidade abdominal (29,8%) foi menor do que no nosso estudo, mas a de hipertensão arterial (44%) foi bastante semelhante.¹⁶

A controversa associação de atividade inflamatória da AR com SM pode ser explicada pelos instrumentos usados nos estudos para avaliar inflamação. Tanto o *Disease Activity Score* (DAS28) quanto os marcadores sorológicos inflamatórios (VHS, PCR) avaliam atividade circunstancial, e não atividade ao longo do tempo. O presente estudo não encontrou associação com atividade de doença avaliada pelo DAS 28 entre os pacientes com e sem síndrome metabólica nem com o tempo de doença.

Este estudo apresenta algumas limitações. Não foram avaliados outros fatores como score HAQ, uso de DMARDS ou inibidores do TNF alfa ou anti-inflamatórios, provas de atividade inflamatória como VHS e PCR (o VHS foi usado apenas para o cálculo da doença na hora da aplicação do questionário, sem coleta isolada) ou ainda outros fatores associados ao aumento de risco cardiovascular como tabagismo, sedentarismo e alcoolismo ou ainda nível socioeconômico dos pacientes.

A falta de um grupo controle sem AR impossibilita a comparação das frequências de SM entre pacientes com AR e indivíduos sem a doença na população estudada. Portanto, embora uma frequência de 41,4% nos pacientes possa parecer alta, não se pode afirmar que SM é maior nos pacientes com AR do que na população sem AR.

Estudos de prevalência de SM feitos em população adulta brasileira por outros autores fazem-nos acreditar que a frequência encontrada nos pacientes do presente estudo seja maior do que na população geral (29,6%). No entanto, características genéticas, culturais e nutricionais específicas das regiões brasileiras devem ser consideradas e a taxa brasileira pode não ser uma boa referência de controle para população nordestina.

Outra limitação do estudo foi com relação ao tamanho da amostra, que pode ter influenciado a falta de significância estatística de algumas comparações.

Com relação aos componentes da SM, chama atenção a alta proporção de pacientes com adiposidade abdominal (65,7%) e hipertensão arterial (50%). Maior atenção deve ser dada a esses pacientes com relação à orientação nutricional e à atividade física, com intuito de perda de peso e melhor controle das alterações metabólicas.

CONCLUSÕES

A associação entre artrite reumatoide e a síndrome metabólica foi constatada em 40% da população estudada, evidenciando-se maior significância das variáveis relacionadas a medida da circunferência abdominal, a hipertrigliceridemia e a elevação da glicemia.

As características demográficas com amostra predominantemente composta por mulheres de elevada faixa etária, e as características da AR como o longo tempo de doença e o índice de atividade de doença, não revelaram associação com a SM.

Uma proporção maior de pacientes sem alterações do perfil lipídico estudado foi encontrada ao observarmos todos os portadores de artrite reumatoide (AR). Analisando isoladamente pacientes com AR e SM foram observadas significativas alterações lipídicas, particularmente se enfocarmos os níveis de triglicerídios. Se compararmos os pacientes com síndrome metabólica aos pacientes sem esta, as alterações lipídicas foram mais significativas para os níveis de colesterol HDL.

O uso de glicocorticoide comumente utilizado em ambos os grupos, AR com ou sem SM, assim como a hipertensão arterial encontrada em metade da amostra, não apresentou relação significativa naqueles pacientes com a SM.

Diante da presença de SM em pacientes com AR, torna-se evidente a necessidade de intervenção precoce nesta população, a fim de evitar complicações deste distúrbio metabólico, o que pioraria o prognóstico e elevaria ainda mais o risco cardiovascular desses pacientes, que já se encontra aumentado pela doença de base.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Artrite reumatoide e síndrome metabólica. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(3):260-8.
2. Oliveira BM, Medeiros MM, Cerqueira JV, Quixadá RT, Oliveira IM. Síndrome metabólica em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide acompanhados em um Hospital Universitário do Nordeste brasileiro." *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(2):117–125.
3. Assis MR, Serafim PA. A artrite reumatoide e a síndrome metabólica. *Ver Bras Reumatol*. 2016;56(2):93–94.
4. Pereira IA, Henrique da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):474–95.

5. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, Griffiths HR, Kitas GD. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R145.
6. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2425-32.
7. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):195–202.
8. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3173–82.
9. Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012 May;41(3):186-91.
10. Karakoc M, Batmaz I, Sariyildiz MA, Tahtasiz M, Cevik R, Tekbas E, et al. The relationship of metabolic syndrome with disease activity and the functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med Res.* 2012;4(4):279–85.
11. 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.* 2008;196: 756–63.
12. 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.* 2007;4:130–5.
13. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias 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.* 2007 Jan;66(1):28-33.
14. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Romano S, Berardicurti O, Liakouli V, et al. Increased Cardiovascular Events and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Patients: 1 Year Prospective Single Centre Study. *PLoS ONE* 2017 12(1): e0170108.
15. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, Matteson EL, Roger VL, Therneau TM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol.* 2011;38(1):29–35.
16. Lee SG, Kim JM, Lee SH, Kim KH, Kim JH, Yi JW, et al. Is the frequency of metabolic syndrome higher in South Korean women with rheumatoid arthritis than in healthy subjects. *Korean J Intern Med.* 2013;28:206–15.

