

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas
Área de Concentração: Reumatologia**

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DA SÍNDROME
METABÓLICA COM AS MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS DA ARTRITE REUMATÓIDE**

Viviane Roseli da Cunha

Orientador: João Carlos Tavares Brenol

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

***“ Se o desejo de alcançar a meta estiver
vigorosamente vivo dentro de nós,
não nos faltarão forças para encontrar
os meios de alcançá-la e traduzí-la em atos.”***

Albert Einstein

Aos meus pais, **Vilma Sterzi e Ruben Cunha**, por terem ensinado a importância do estudo para mim. Por todo o empenho que tiveram ao longo de toda a minha vida para que eu concluísse minha formação. Pelo amor, apoio e compreensão.

À minha irmã, **Rubelise**, por estar sempre presente apoiando-me apesar da distância. Por seu carinho e atenção.

Ao meu esposo, **Márcio**, por sua presença em minha vida, pelo amor, paciência e compreensão.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol**, meu orientador, por ter proporcionado a oportunidade de eu realizar meu mestrado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Por ter acreditado que eu conseguiria realizar este trabalho apesar de todos os obstáculos. Obrigada pelo entusiasmo contagiante com a reumatologia e pelos ensinamentos preciosos.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier**, pelos conselhos valiosos na realização deste trabalho.

Ao **Doutorando do PPGCM Claiton Viegas Brenol**, por sua importante contribuição em todas as fases deste estudo e na elaboração do artigo científico. Pelo apoio, motivação e entusiasmo com este trabalho.

À **Prof^a. Dr^a. Sandra Costa Fuchs**, pelas horas dedicadas à execução da análise estatística. Por suas preciosas sugestões na elaboração do artigo.

À bolsista **Elissandra Machado**, que foi fundamental na aplicação do protocolo do estudo. Por sua incansável disponibilidade para coletar dados dos pacientes. Por sua competência, dedicação e entusiasmo com o trabalho.

Aos colegas **médicos residentes, médicos contratados e bolsistas** do ambulatório de Artrite Reumatóide do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tanto auxiliaram na adequada coleta de dados.

A todos os membros do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à secretária **Juliana Rios**, que sempre atenciosa e disponível, deu o suporte necessário para as questões burocráticas envolvidas na realização deste trabalho. Obrigada pelo carinho.

À colega **Clarisse Zanette**, pelo companheirismo, apoio e atenção durante o mestrado.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pela oportunidade de qualificação e ao **Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**, pelos competentes Professores Doutores que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

À **Direção Clínica do Hospital Universitário de Santa Maria**, pelo apoio na realização deste mestrado.

À **Universidade Federal de Santa Maria**, por ter concedido afastamento parcial das minhas atividades para que eu pudesse qualificar-me profissionalmente.

A todos os meus familiares e amigos, que estiveram presentes na minha vida durante a realização deste trabalho, em especial ao meu esposo **Márcio**, que também me auxiliou na realização do banco de dados e das tabelas.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE TABELAS	9
RESUMO.....	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 ARTRITE REUMATÓIDE.....	12
2.1.1 Definição	12
2.1.2 Critérios de Classificação	12
2.1.3 Epidemiologia	13
2.1.4 Patogênese	14
2.1.5 Manifestações Clínicas.....	15
2.1.6 Tratamento	16
2.2 SÍNDROME METABÓLICA.....	17
2.2.1 Critérios de definição da SM.....	17
2.2.2 Prevalência da Síndrome Metabólica	20
2.2.3 Um olhar crítico para a Síndrome Metabólica	21
2.2.4 Obesidade	23
2.2.5 Caquexia Reumatóide	24
2.2.6 Resistência à Insulina	25
2.2.7 Glicocorticóides.....	27
2.3 SÍNDROME METABÓLICA E INFLAMAÇÃO	28
2.3.1 Síndrome Metabólica na Artrite Reumatóide	30
2.3.2 Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular.....	33

2.4 ARTRITE REUMATÓIDE E ATEROSCLEROSE.....	33
2.4.1 Artrite Reumatóide e Doença Cardiovascular	35
3. JUSTIFICATIVA.....	37
4. OBJETIVOS DO ESTUDO.....	38
4.1. Objetivo gerais	38
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	39
6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS.....	43
7. CONSIDERAÇÕES GERAIS	72
8. ANEXOS	73
8.1. ANEXO I - TCLE.....	73
8.2. ANEXO II - Protocolo do Ambulatório.....	75
8.3. ANEXO III - Protocolo de Pesquisa.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE - *American Association of Clinical Endocrinologists*

ACR – *American College of Rheumatology*

AHA - *American Heart Association*

AR – Artrite Reumatóide

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CCP – *Cyclic Citrullinated Peptide*

CV – cardiovasculares

DAS28 - *Disease Activity Score* para a avaliação de 28 articulações

DCC – Doença Cardíaca Coronariana

DCV – Doença Cardiovascular

DM - diabetes mellitus

DMARD (s) – Disease-modifying antirheumatic drugs (drogas anti-reumáticas
modificadoras de doença)

EGIR - *European Group for the Study of Insulin Resistance*

EIM - espessura da íntima-média

FR – Fator Reumatóide

GC - glicocorticóides

HC - hormônio do crescimento

HDL-C - *high-density lipoprotein cholesterol*

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of insulin resistance*

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IDF - *International Diabetes Federation*

IFP - interfalangeanas proximais

IFN- γ - interferon gama

IL-1 – Interleucina – 1

IL-6 – interleucina - 6

IMC - índice de massa corporal

MCF - metacarpofalangeanas

MetS – Metabolic Syndrome

MTF - metatarsofalangeanas

NCEP ATP III - *Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program*

NHANES III - *third National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAI -1 - inibidor do ativador do plasminogênio

Pannus – tecido diferente localizado na interface entre a membrana sinovial e a cartilagem/osso junto aos locais de destruição articular

PCR - proteína C reativa

RI - resistência à insulina

SM – Síndrome Metabólica

TNF- α – *tumoral necrosis factor- α*

VSG - velocidade de sedimentação globular

WHO - World Health Organization

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para Classificação da Artrite Reumatóide do <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) de 1987	13
Tabela 2. As cinco definições atuais da Síndrome Metabólica.....	19
Tabela 3. Prevalência da SM na Artrite Reumatóide.....	32

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência da síndrome metabólica (SM) em pacientes com artrite reumatóide (AR) e controles e verificar uma possível associação da SM com fatores próprios da doença. **Métodos:** Foram estudados 283 pacientes com AR e 233 controles sem AR ou outra doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, emparelhados por idade e sexo. A SM foi definida de acordo com os critérios do NCEP. A atividade da doença AR foi avaliada pelo *Disease Activity Score* de 28 articulações (DAS28). Uma avaliação clínica foi realizada e um questionário contendo aspectos demográficos e clínicos foi aplicado. **Resultados:** A prevalência total da SM foi de 39.2% nos pacientes com AR e de 19.5% nos controles ($p < 0.001$). Circunferência da cintura aumentada, pressão sanguínea e glicemia de jejum elevadas foram mais frequentes nos pacientes com AR na comparação com os controles ($p < 0.001$, $p < 0.001$ e $p < 0.001$; respectivamente). Na análise de regressão logística múltipla, o risco de ter SM foi significativamente maior nos pacientes com AR do que nos controles (OR 1.87, 95% CI 1.17-3.00, $p=0.009$) após ajustamento para idade, sexo e anos de escolaridade. O DAS28 foi significativamente maior nos pacientes com SM se comparado com aqueles sem SM ($p=0.01$). Duração da doença, fator reumatóide e manifestações extra-articulares foram comparáveis entre pacientes com e sem SM. **Conclusão:** A prevalência da SM foi maior nos pacientes com AR em relação aos controles e foi associada com a atividade da doença. A maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares na AR sugere a participação do processo inflamatório no desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) e implica controle rigoroso da atividade inflamatória sistêmica e dos fatores de risco modificáveis para DCV nestes pacientes.

1 . INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva preferencialmente de articulações periféricas (1). Os pacientes com AR apresentam redução da expectativa de vida (2), a qual está relacionada com um risco aumentado para eventos cardiovasculares (3-6). A frequência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) está aumentada em até 4 vezes (7). A aterosclerose acelerada (3) coronária e extra-coronária (2) é uma característica da AR e sua patogênese não está claramente definida (8). A alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais e o processo inflamatório sistêmico desempenham uma tarefa nesta patogênese (3). As evidências sustentando uma base inflamatória para a aterosclerose têm levado muitos pesquisadores a estudar o relacionamento entre condições inflamatórias sistêmicas tal como AR e o risco de doença cardíaca coronariana (DCC) (9). A Síndrome Metabólica (SM) que designa um conjunto de fatores de risco cardiovasculares (como obesidade central, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia), tem sido avaliada com o objetivo de predizer as pessoas com risco elevado para doença cardiovascular (DCV) (3). Há evidências mostrando uma associação entre a AR, sua atividade inflamatória e a SM (2, 3), mas os resultados sobre a prevalência desta síndrome na AR são conflitantes(2, 3, 8, 10, 11). O presente estudo teve por objetivo avaliar a prevalência da SM em uma amostra de pacientes com AR e controles e verificar uma possível associação da SM com fatores próprios da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ARTRITE REUMATÓIDE

2.1.1 Definição

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica auto-imune. É caracterizada por sinovite crônica, simétrica e erosiva, preferencialmente de articulações periféricas (1). O sangue de aproximadamente 80% dos pacientes com AR contém fator reumatóide (FR), uma imunoglobulina ligada à região Fc da molécula imunoglobulina G (12).

2.1.2 Critérios de Classificação

Os critérios de classificação utilizados atualmente para AR foram estabelecidos pelo *American College of Rheumatology (ACR)* de 1987 (Tabela 1) (13). Um paciente é classificado com tendo AR se pelos menos 4 dos 7 critérios forem identificados. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por no mínimo 6 semanas.

O reconhecimento de que a AR necessita ser diagnosticada precocemente e prontamente tratada com as drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs), com o objetivo de bloquear a evolução da doença, evitando a progressão do dano articular e a incapacidade funcional, tornou-se um novo paradigma na AR. Os critérios atuais foram desenvolvidos para pacientes com doença já estabelecida (duração média da doença de 8 anos), considerando-se que as erosões articulares estão presentes em 50-70% dos pacientes com AR com 2 anos de doença (14). Diante desta nova visão da doença, novos critérios de classificação para a AR estão sendo desenvolvidos.

Tabela 1. Critérios para Classificação da Artrite Reumatóide do *American College of Rheumatology (ACR)* de 1987

1. Rigidez matinal	Rigidez matinal nas articulações ou ao redor delas, durando no mínimo 1 h antes da melhora máxima, por período não inferior a 6 semanas
2. Artrite em 3 ou mais áreas articulares*	Edema de tecidos moles ou fluido observado por um médico, presente simultaneamente por no mínimo 6 semanas
3. Artrite das articulações das mãos	Edema das articulações dos punhos, metacarpofalangeanas (MCF) ou interfalangeanas proximais (IFP) por no mínimo 6 semanas
4. Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (de acordo com o item 2) em ambos os lados do corpo (envolvimento das articulações IFP, MCF ou metatarsofalangeanas (MTF) é aceitável sem simetria absoluta) por no mínimo 6 semanas
5. Nódulos Reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares, observadas por um médico
6. Fator Reumatóide	Detectado por um método positivo em menos de 5% dos controles normais
7. Alterações Radiográficas	Típicas da AR em radiografias pósterio-anterior de mãos e punhos; elas devem incluir erosões e/ou descalcificações ósseas inequívocas localizadas nas articulações

*Áreas possíveis: IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF direitos ou esquerdos.

Adaptado de Arnett *et al.* (13)

2.1.3 Epidemiologia

Estimativas de estudos realizados nos países Nórdicos e nos Estados Unidos da América mostram uma incidência anual em homens entre 0.15 e 0.26 por 1000 e em mulheres entre 0.24 e 0.60 por 1000 (15). A AR tende a surgir a partir da quarta década de vida, apresentando um pico de incidência na quinta década (16). Ocorre preferencialmente em pacientes do sexo feminino (17).

A prevalência da AR varia entre 0.5% e 1% , obtida em estudos da Europa, América do Norte, Ásia e África do Sul (15).

Na população brasileira, uma prevalência de aproximadamente 1%, semelhante à da população mundial, foi encontrada em um estudo de Marques Neto *et al* (18).

2.1.4 Patogênese

A ativação das células T, por antígenos ainda desconhecidos, no hospedeiro imunogeneticamente suscetível, é o evento mais provável para início do processo reumatóide. A ativação das células T subsequentemente leva a múltiplos efeitos, incluindo ativação e proliferação das células endoteliais e da linhagem sinovial, recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias adicionais da medula óssea e circulação, secreção de citocinas e proteases por macrófagos e células sinoviais semelhantes a fibroblastos além da produção de autoanticorpos (19, 20).

Uma das respostas patológicas mais precoces na AR é a geração de novos vasos sanguíneos sinoviais. A AR pode ser considerada uma doença angiogênese-dependente. O evento é acompanhado por transudação de fluidos, e a transmigração dos linfócitos para dentro da sinóvia e de leucócitos polimorfonucleares para dentro do fluido sinovial (20).

A sustentação para uma tarefa dos linfócitos B na patogênese da AR vem dos efeitos benéficos da depleção dos linfócitos B na inflamação articular observados em ensaios clínicos (20).

A sinóvia reumatóide ativada conseqüentemente destrói a cartilagem na junção pannus-cartilagem. Há várias maneiras diferentes pelas quais a

cartilagem é degradada, entretanto a mais comum é a invasão direta da cartilagem pelas células sinoviais (20, 21) .

Simultaneamente com a degradação da cartilagem, ocorre a destruição celular do osso subcondral (21). Os osteoclastos e condroclastos, ativados por citocinas sinoviais e catepsinas B e L, aumentam a capacidade destrutiva das metaloproteinases em destruir o osso. As células T ativadas e as células estromais da medula óssea produzem o *receptor activator of nuclear factor KB ligand* (RANKL), o qual é essencial para a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos (20).

O curso da doença na AR resulta numa destruição óssea e articular progressiva com a ausência de qualquer sinal de reparo ósseo em resposta à inflamação . O processo de destruição óssea na AR decorre da participação de inúmeras citocinas, em especial: TNF- α – *tumoral necrosis factor- α* , RANKL, Catepsina K e a família Dickkopf, particularmente Dickkopf-1 (20).

2.1.5 Manifestações Clínicas

A AR caracteriza-se por acometimento inflamatório poliarticular, envolvendo as pequenas articulações periféricas nas fases iniciais (12). A doença costuma ter evolução insidiosa.

No diagnóstico, o paciente pode apresentar sintomas constitucionais como fadiga, irritabilidade ou mesmo perda de peso, associadas às manifestações articulares. Os sinais e sintomas articulares apresentam-se como artralgias, sinovite e rigidez pós-reposo, com características de envolvimento articular simétrico (22).

A doença pode evoluir para redução da função articular, desalinhamento das articulações com deformidades , levando à incapacidade (12) , com significativa perda da qualidade de vida e diminuição da expectativa de vida, se não diagnosticada e tratada adequadamente nas fases iniciais da doença (23).

2.1.6 Tratamento

O tratamento da AR inclui a educação do paciente e de seus familiares sobre sua doença e o acompanhamento do paciente do ponto de vista funcional, através da medicina física (23).

Na abordagem farmacológica, são utilizados analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticóides (GC) para o controle da dor e do processo inflamatório articular. As drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) são utilizadas com o objetivo de induzir a remissão da doença, visando bloquear a progressão das lesões radiológicas, prevenindo a incapacidade funcional (23, 24).

Nas últimas décadas, foram incluídos no arsenal terapêutico os agentes imunobiológicos, desenvolvidos para inibir especificamente determinadas citocinas e grupos celulares que promovem e perpetuam o processo inflamatório. A indicação de um dos medicamentos imunobiológicos está vinculada à falha na resposta terapêutica aos DMARDs tradicionais, de acordo com as normas estabelecidas pelo Consenso Brasileiro de Artrite Reumatóide (23).

O diagnóstico nas fases iniciais da doença e a utilização de agentes terapêuticos mais eficazes têm possibilitado atingir a remissão da AR em um número significativo de pacientes, evitando danos articulares e incapacidade.

Estas conquistas possibilitaram aos pacientes uma melhor qualidade e expectativa de vida (25).

2.2 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares (CV) como hipertensão, hiperglicemia, obesidade central e dislipidemia (3). O termo síndrome metabólica tem origem em estudos de fatores de risco metabólicos associados a diabetes mellitus (DM) tipo 2 e doença cardiovascular(DCV) (26).

2.2.1 Critérios de Definição da Síndrome Metabólica

Há várias definições para a SM (2, 26) (Tabela 2). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 1999 seus critérios para a definição de SM. Definições alternativas foram subsequentemente propostas pelo *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) em 1999 e pelo *Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program* (NCEP ATP III) – *American Heart Association* (AHA) em 2001 (3). A última atualização do NCEP III data de 2005 (27). A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) em 2003 (28) e a *International Diabetes Federation* (IDF) em 2004 (26) também propuseram seus critérios para a definição de SM.

Todas as definições incluem uma mensuração da pressão arterial sistêmica, triglicerídeos, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) e glicemia de jejum. Elas diferem com relação aos pontos de corte dos componentes e com relação aos critérios de obesidade. As definições da OMS e do EGIR exigem a presença de resistência à insulina (RI) na primeira e RI ou

hiperinsulinemia na segunda. A definição do NCEP-ATP III é baseada somente no número de anormalidades (3). Enquanto a definição da IDF é baseada na obesidade central, na qual é necessária a presença de circunferência da cintura aumentada. Alto risco RI ou índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ou cintura $\geq 102\text{cm}$ (homens)/ $\geq 88\text{cm}$ (mulheres) são necessários para a definição da AACE de SM.

Tabela 2. As cinco definições atuais da Síndrome Metabólica

Parâmetros	NCEP 2005	ATP3	IDF 2005	EGIR 1999	WHO 1999 modificada	AACE 2003
Exigido			Cintura ≥94cm(homens) ou ≥80cm(mulheres) *	Resistência à Insulina ou hiperinsulinemia de jejum no topo do percentil 25	Resistência à Insulina:HOMA no topo do percentil 25, glicemia de jejum ≥ 110 ou DM	Alto Risco de Resistência à Insulina Δ ou IMC ≥ 25 ou cintura ≥ 102(homens) ou ≥ 88(mulheres)
Nº anormalidades	≥ 3 de:		E ≥ 2 de:	E ≥ 2 de:	E ≥ 2 de:	E ≥ 2 de:
Glicose	≥100 mg/dl ou tratamento com droga para glicose elevada		≥100 mg/dl ou diagnóstico de DM	110 – 125 mg/dl		≥110; ≥ 140mg/dl após 2 h glicose
Colesterol HDL	< 40(homens); < 50(mulheres) ou tratamento com droga para C-HDL baixo ◇		< 40(homens); < 50(mulheres) ou tratamento com droga para C-HDL baixo	< 40 mg/dl	< 35(homens); < 40(mulheres)	< 40 (homens); < 50(mulheres)
Triglicerídeos	≥150 mg/dl ou tratamento com droga para Triglicerídeos elevados ◇		≥150 mg/dl ou tratamento com droga para Triglicerídeos elevados	Ou ≥180 mg/dl ou tratamento com droga para dislipidemia	Ou ≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
Obesidade	Cintura ≥102 cm(homens) ou ≥88 cm(mulheres) §			Cintura ≥94 cm(homens) ou ≥80 cm(mulheres)	Cintura ≥94 cm(homens) ou ≥88 cm(mulheres)	
Hipertensão	≥130/85 mmHg ou tratamento com droga para HAS		≥130/85 mmHg ou tratamento com droga para HAS	≥140/90 mmHg ou tratamento com droga para HAS	≥140/90 mmHg ou tratamento com droga para HAS	≥130/85 mmHg

NCEP: National Cholesterol Education Program; IDF: Internacional Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance; WHO: World Health Organization; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; HDL: high density lipoprotein; HOMA: homeostasis model assessment IMC: índice de massa corporal.

* Para pacientes Sul Asiáticos e Chineses, cintura ≥90 cm (homens) ou ≥80 cm (mulheres); para pacientes Japoneses, cintura ≥90 (homens) ou ≥80 cm (mulheres).

Δ Alto risco de ser resistente à insulina é indicado pela presença de no mínimo um dos seguintes: diagnóstico de DCV, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não-alcoólica ou acantose nigricans; história familiar de diabetes tipo 2, hipertensão de DCV; história de diabetes gestacional ou intolerância à glicose; etnia não-branca; estilo de vida sedentário; IMC de 25Kg/m² ou circunferência da cintura de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres; e idade de 40 anos.

◇ Tratamento com um ou mais dos fibratos ou niacina.

§ Nos pacientes Asiáticos, cintura ≥90 cm (homens) ou ≥80 cm (mulheres).

Adaptado de Meigs, James (29).

2.2.2 Prevalência da Síndrome Metabólica

O *third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), realizado de 1988 a 1994, avaliou a prevalência da SM pelos critérios do NCEP-ATPIII 2001 em 8814 adultos nos Estados Unidos. Os participantes tinham entre 20 e 70 anos. O resultado total foi de 22%. Já os dados do NHANES, realizado de 1999 a 2002, mostraram um aumento na prevalência da SM com 34.5% dos participantes preenchendo os critérios do NCEP- ATPIII (26).

Utilizando os critérios do ATP-III revisados em 2005, 3323 participantes do Estudo Framingham, entre 22 e 81 anos, os quais não tinham diabetes ou doença cardiovascular na entrada do estudo, foram avaliados quanto à presença de SM no início de 1990. Na época, a prevalência da SM foi de 26.8% nos homens e 16.6% nas mulheres. Após 8 anos de acompanhamento, houve um aumento de 56% ajustado para a idade na prevalência entre homens e um aumento de 47% entre as mulheres (26).

Um estudo de 2007, realizado em São José do Rio Preto (SP) por Nakazone e colaboradores, analisou 340 indivíduos (200 pacientes e 140 controles), pareados por sexo e idade. Os pacientes estavam em acompanhamento regular com médico cardiologista, considerando presença de fatores de risco para DCV, com intuito de prevenção primária ou secundária. Foram incluídos, no grupo controle, indivíduos sem acompanhamento cardiológico de rotina. Os critérios do NCEP-ATPIII (2001) caracterizaram SM em 35,5% dos pacientes e em 8,6% dos controles ($P < 0,0001$). Os critérios da IDF evidenciaram SM em 46% dos pacientes e em 17,9% dos controles ($P < 0,0001$)(30).

Outro estudo brasileiro, ao investigar a existência de associação entre as presenças de doença periodontal e de síndrome metabólica, em 1.315 nipo-brasileiros com idade entre 30 e 92 anos, independente das condições de saúde bucal, observou uma prevalência da síndrome metabólica pela definição do NCEP 2001 de 54 % (31).

Velásquez-Meléndez e colaboradores, em 2004, realizaram um estudo transversal de base populacional, conduzido em Virgem das Graças, comunidade rural localizada no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. Participaram 251 pessoas (117 homens e 134 mulheres) com idades entre 20 e 88 anos. A prevalência da SM pelo NCEP 2001 foi de 21,6% (7,7% para os homens e 33,6% para as mulheres). A prevalência global ajustada por idade foi de 19,0% (32).

Um estudo de 2006, conduzido no distrito rural de Cavunge, semi-árido baiano, avaliou a prevalência da SM pelo NCEP/ATPIII 2001 em uma amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos (102 homens e 138 mulheres), cujas idades variavam de 25 a 87 anos. A prevalência bruta foi de 30,0% e, após ajustamento por idade, 24,8% (33).

Salaroli e colaboradores determinaram a prevalência da SM em 1.663 indivíduos de amostra randômica da população (25–64 anos) da cidade de Vitória, ES, utilizando os critérios do NCEP/ATPIII 2001. A prevalência foi de 29,8% (sem diferença entre sexos) (34).

2.2.3 Um olhar crítico para a Síndrome Metabólica

Acredita-se que este agrupamento de fatores de risco tenha implicações relevantes no que diz respeito a um risco maior para doença cardiovascular,

além da soma dos componentes individuais (2) e que haja uma base fisiopatológica única, a RI (3), para explicar esta síndrome, entretanto isso tem sido questionado.

A Associação Americana de Diabetes e a Associação Européia para o Estudo do Diabetes publicaram uma declaração conjunta, questionando a classificação dos componentes da SM como uma verdadeira “síndrome”. Os argumentos são: falta de clareza da definição, com critérios diferindo entre as definições existentes; múltiplos fenótipos diferentes incluídos dentro da SM com consequentes estratégias de tratamento diferentes; falta de uma base de evidências consistente para a entrada de vários componentes nas definições; inclusão de pacientes com DCV clínica ou diabetes como parte da síndrome, a qual pretende definir risco para estas doenças; patogênese não clara unindo os componentes da síndrome, a RI pode não fundamentar todos os fatores, e não é um achado consistente em algumas definições; outros fatores de risco para DCV, os quais não são componentes da SM, tais como marcadores inflamatórios, podem carregar igual ou maior risco e, por fim, o risco para DCV associado com a SM não se tem mostrado maior do que a soma dos seus componentes individuais (26).

Apesar dos questionamentos sobre a existência ou não dessa síndrome, não há dúvida de que é fundamental identificarmos a presença dos seus componentes e estabelecermos as estratégias de manejo adequadas para que possamos diminuir morbidade e mortalidade associadas com o diabetes e DCV (26).

A etiologia da síndrome metabólica é desconhecida, mas provavelmente ocorre a partir de uma interação complexa entre fatores genéticos,

ambientais(3) e metabólicos. Resultados de diversos estudos sugerem que o estado pró-inflamatório pode contribuir para o desenvolvimento dessa síndrome (31).

2.2.4 Obesidade

Os pacientes com doenças reumáticas têm múltiplos fatores de risco que podem predispor à obesidade, incluindo o estilo de vida sedentário devido à incapacidade física, o uso de GC (os quais podem aumentar a obesidade central), e um estado sócio-econômico menor, o qual é frequentemente associado a hábito nutricional pobre (35).

Um estudo de Chung *et al* (2) mostrou que pacientes com AR e controles apresentavam IMCs similares, e, mesmo em indivíduos com um $IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$, houve uma prevalência aumentada da SM nos pacientes. A associação da AR com a SM foi independente do IMC. Para os autores (2), estes resultados mostram que a SM presente nos pacientes com AR difere daquela na população geral, na qual ela é largamente associada com a obesidade.

Um outro estudo observou uma circunferência de cintura aumentada nos pacientes com AR quando comparada com controles saudáveis ($P=0.01$), considerando que o IMC foi similar em ambos os grupos ($P=0.1$) (36). A presença de circunferência de cintura aumentada na AR está associada com o fenômeno chamado caquexia reumatóide, o qual será abordado a seguir.

Dessein e Joffe (36) relataram níveis de proteína C reativa (PCR) ultrasensível e circunferência da cintura significativamente interrelacionados ($R=0.324$, $P=0.0005$). Para eles, esta associação sugere que as adipocinas

derivadas das células de gordura abdominal aumentadas, tal como a interleucina-6 (IL-6) (em adição à IL-6 derivada das articulações inflamadas), também contribuem para as concentrações de PCR na AR.

2.2.5 Caquexia Reumatóide

O termo “Caquexia Reumatóide” refere-se a uma perda de massa magra, predominantemente no sistema músculo esquelético, que acontece na AR. Esta perda de massa corporal magra é freqüentemente acompanhada por massa gorda aumentada e peso corporal estável (11, 37). Westhovens *et al* (38) relataram um conteúdo de gordura diminuído nas pernas, um conteúdo de gordura abdominal aumentado e uma redução generalizada da massa corporal magra nos pacientes com AR. A caquexia reumatóide pode afetar até dois-terços de todos os pacientes com AR (36, 37). A perda média de massa livre de gordura entre os pacientes com AR está entre 13% e 15%, aproximadamente um terço da perda de massa magra máxima para sobrevivência (37).

Vários fatores estão provavelmente envolvidos na patogênese desta condição, incluindo citocinas “sarcoativas”, consumo de energia, metabolismo de proteínas (11), níveis de atividade física e hormônios. Um exemplo são as citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1 β , as quais estão centralmente envolvidas na patogênese da AR. Além disso, estas citocinas exercem uma poderosa influência na proteína corporal total e no metabolismo de energia. Outras moléculas sarcoativas incluem IL-6, interferon gama(IFN- γ), fator transformador do crescimento- β 1 e MyoD (37). A caquexia reumatóide também está relacionada com o uso de glicocorticóides (36).

Os pacientes com AR tem razões maiores de quebra das proteínas corporais totais quando comparados com indivíduos jovens e idosos saudáveis. A quebra de proteína está diretamente associada com a produção de TNF- α pelas células mononucleares do sangue periférico. Pesquisas mais recentes têm sugerido que a perda de proteína do sistema músculo-esquelético é dependente de atividades sinalizadoras de ambos o TNF- α e IFN- γ , e que a atividade do fator nuclear Kappa B é necessária para estas citocinas induzirem dano muscular (37).

A perda da massa magra e o aumento da massa gorda são associados a maior incapacidade na AR e o peso corporal baixo em pacientes com AR está associado com uma mortalidade três vezes maior (37).

O hormônio do crescimento (HC) declina com o envelhecimento. Tem sido sugerido que o HC desempenha uma tarefa na patogênese da sarcopenia (perda muscular relacionada com a idade). Entretanto, deficiência persistente do HC não parece ser a causa da caquexia reumatóide. Como o HC, a insulina é um potente hormônio anabólico, e RI pode ocorrer na artrite crônica (37).

2.2.6 Resistência à Insulina

Acredita-se que o mecanismo de base da SM seja a resistência à insulina (RI) (3). Na população geral, o principal fator associado com a RI é a obesidade abdominal. Desein e Joffe relataram essa associação em pacientes com AR (36). Os adipócitos aumentados de tamanho produzem citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF- α) (3), as quais interferem com a função das células beta pancreáticas, secretoras de insulina. Outros mediadores que alteram a função das células beta, além das citocinas, incluem ácidos graxos

não esterificados derivados dos adipócitos e hormônios tal como adiponectina e leptina. Bokarewa *et al* descreveram concentrações circulantes de leptina aumentadas na AR, que não foram relacionadas às concentrações de PCR (36).

A inflamação está implicada na RI (3). O TNF- α interfere na ação da insulina (2), induzindo uma diminuição da expressão do transportador de glicose, responsivo à insulina nos adipócitos e no músculo; e reduzindo a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina (3).

A RI também é comum entre os pacientes com artrite reumatóide (AR) (3) e está associada com a atividade inflamatória da doença e a terapia com glicocorticóides(GC), sendo que ambas têm o potencial de afetar adversamente a função das células beta (36). Entretanto, um estudo (36) revelou que a dose cumulativa de GC foi associada com função aumentada das células beta.

Tem sido demonstrado que o uso contínuo de GC é um preditor independente de RI na AR (8).

Chung *et al* (2) sugerem que a inflamação promove RI, já que a RI foi marcadamente aumentada nos pacientes com AR inicial (51%) e de longa-duração (58%), comparado aos controles (19%).

La Montagna *et al* (8) também encontraram uma prevalência aumentada de RI em pacientes com AR, comparado com controles, mas não houve diferença na prevalência da SM.

Associações entre respostas de fase aguda e RI são bem documentadas na AR (36, 39).

Estudos longitudinais têm claramente mostrado uma melhora marcada na sensibilidade à insulina através da supressão da atividade inflamatória da

doença, com o uso de GC a curto prazo e drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) na AR (36). Há também evidências de que houve melhora da resistência (3) e da sensibilidade à insulina (2) após o tratamento dos pacientes com AR ativa, não responsiva ao tratamento convencional, com o medicamento imunobiológico anti-TNF- α (10).

A RI, exigida pela definição de SM da OMS, é considerada por muitos pesquisadores fundamental para o risco CV aumentado atribuído à SM (2). A sensibilidade prejudicada à insulina tem sido considerada um fator de risco CV (36) independente em indivíduos com e sem diabetes (8).

Chung *et al* (2) encontraram nos pacientes com AR, após ajustamento para idade e sexo, que calcificação na artéria coronária foi significativamente associada com RI.

Outros fatores que contribuem para RI incluem idade e hipertensão (36).

2.2.7 Glicocorticóides

Ao mesmo tempo em que o tratamento da AR melhora a RI pelo controle da inflamação, existe uma classe de medicamentos utilizada largamente no tratamento da AR, os glicocorticóides (GC), que pode levar ao desenvolvimento de RI (7), DM e eventos CV (39). Os GCs afetam comumente a sensibilidade à insulina e este efeito adverso é relatado como irreversível em aproximadamente 50% dos pacientes, apesar da redução da dose ou suspensão da medicação (7).

Dessein e Joffe, em um estudo com 92 pacientes com AR, mostraram que o uso prévio de GC diário oral ou em pulsoterapia endovenosa foram preditores independentes de sensibilidade reduzida à insulina (7).

Paradoxalmente, Chung *et al* (2) sugerem em estudo que os GC podem melhorar a sensibilidade à insulina nos pacientes com AR. Com base nestes resultados, eles concluem que os efeitos deletérios dos GC no metabolismo da glicose podem ser compensados pelos efeitos benéficos resultantes do controle da inflamação.

Toms *et al* (40) avaliaram 398 pacientes com AR em um estudo transversal. Os autores identificaram 117 pacientes tomando ou dose baixa (<7.5 mg/dia) ou dose média (\geq 7.5 mg/dia) de GC por mais de 6 meses. Foram encontradas associações significantes entre a terapia com GC a longo prazo e apenas 2 dos componentes individuais da SM pelo NCEPIII, hipertensão e nível de triglicerídeos. Quando todos os componentes individuais foram combinados, nenhuma associação foi encontrada entre o uso de GC a longo prazo e a SM.

Existem alguns mecanismos envolvidos no desencadeamento da RI pelos GC: redução da afinidade de ligação do receptor de insulina; antagonismo da inibição da liberação hepática de glicose induzida pela insulina através da expressão aumentada das enzimas fosfoenolpiruvato-carboxilase e glicose-6-fosfatase; e diminuição da utilização de glicose pelo músculo (7).

2.3 SÍNDROME METABÓLICA E INFLAMAÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é considerada um estado pró-inflamatório (3), associada com níveis elevados de PCR e IL-6 (26).

Surgiram estudos para avaliar a SM nos pacientes com AR, impulsionados pelo conhecimento da inflamação associada à SM e implicada

na patogênese da DCV e da elevada incidência de DCV nos pacientes com AR (39).

Os estudos abaixo abordam a relação da SM com o processo inflamatório da AR.

Karvounaris *et al* (3), ao estudarem pacientes com AR, evidenciaram uma associação entre o índice de atividade inflamatória *Disease Activity Score* (DAS28) baixo (≤ 3.2) e ausência de SM ($p=0.003$). Uma correlação linear significativa ($\beta=0.237$, $p=0.001$) foi encontrada entre o DAS28 e o número de componentes da SM presentes. Além disso, o risco para ter um DAS28 moderado a elevado (>3.2) foi significativamente maior nos pacientes com a SM quando comparado com aqueles sem a SM (OR=9.24, IC95% 1.49 a 57.2, $p=0.016$). Ambos os fatores - velocidade de sedimentação globular (VSG) e PCR - correlacionaram-se com o número de componentes da SM presentes.

Dessein e Joffe (36) observaram em pacientes com AR que apresentavam inflamação de alto grau (PCR ultrasensível > 1.92 mg/l), um IMC e circunferência de cintura maiores, níveis menores de HDL-C, razões maiores de triglicerídeos para HDL-C e de colesterol total para HDL-C e uma frequência maior de glicemia de jejum alterada ou diabetes. Além disso, estes pacientes eram mais resistentes à insulina. Contudo, após ajustamento para circunferência de cintura, o *Homeostasis Model Assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) e outras características da SM não foram mais significativamente diferentes entre os pacientes com inflamação de baixo e alto grau. Para os autores, isto indica que a obesidade abdominal pode explicar as diferenças nos lipídios, resistência à insulina e função de células beta entre os dois grupos.

Chung *et al* (2) relataram uma associação estatisticamente significativa entre AR de longa duração e a SM definida pelo NCEP após ajustamento para idade, sexo, raça e IMC [OR=2.8 (IC 95%:1.2-6.4, P=0.01)]. Uma associação ainda mais forte foi vista entre AR e a SM definida pela OMS após ajustamento para idade, sexo, raça e IMC [OR=4.29 (IC 95%:1.68-10.96, P=0.002)] para AR precoce, e [OR=9.6 (IC 95%:3.5-26.6, P<0.001)] para doença de longa duração. Neste mesmo estudo, a SM definida pela OMS foi significativamente associada com PCR maior e VSG.

Os resultados de alguns estudos sobre a prevalência da síndrome metabólica em pacientes com artrite reumatóide são apresentados a seguir.

2.3.1 Síndrome Metabólica na Artrite Reumatóide

Existe um número reduzido de estudos avaliando a prevalência da SM na AR. E os estudos existentes nos trazem dificuldades na interpretação dos resultados, já que são utilizadas diferentes definições de SM. Além disso, delineamentos e tamanhos de amostra diferentes dificultam ainda mais a interpretação e a comparação entre eles. Uma outra questão importante a ser ressaltada é que os critérios do NCEP foram atualizados em 2005, ocorrendo algumas modificações que tornaram esta definição atual mais sensível que a anterior de 2001, tornando-se complicado comparar estudos que utilizaram as definições do NCEP de épocas diferentes.

Chung *et al* (2) avaliaram 154 pacientes com AR e 85 controles, pareados por idade, sexo e raça. Usando a definição do NCEP 2001, encontraram 42% dos pacientes com AR de longa duração, 30 % dos pacientes com AR inicial e 22% dos controles com a SM (P=0.03). Usando a

definição da OMS, as diferenças foram mais pronunciadas, e 42% dos pacientes com AR de longa duração, 31% dos pacientes com AR precoce e 11% dos controles preencheram critérios para a SM ($P < 0.001$).

Entretanto, no estudo de Karvounaris *et al* (3), esta diferença estatisticamente significativa não foi encontrada. 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 ($P=0.5$).

La Montagna *et al* (8) analisaram 45 pacientes com AR e 48 controles com desordens dos tecidos moles. 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. Neste estudo, também não houve diferença significativa entre casos e controles.

Dessein, Tobias e Veller (10), num estudo transversal, com 74 pacientes com AR, tiveram uma prevalência menor. Eles identificaram 19% dos pacientes com SM pelos critérios atualizados do NCEP e 14% com SM pelos critérios da OMS.

Elkan *et al* (11), 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.

Toms *et al* (41), 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.

Tabela 3. Prevalência da Síndrome Metabólica na Artrite Reumatóide

Autor, ano (referência)	Estudo	Amostra	CrITÉrios de Definição SM	Prevalência de SM
Chung et al, 2008 (2)	Caso-controle	154 pacientes 85 controles	NCEP 2001 e WHO modificada	AR longa duração 42%, AR inicial 30% e controles 22% - NCEP 2001; AR longa duração 42%, AR inicial 31% e controles 11% - OMS
Karvounaris et al, 2007 (3)	Caso-controle	200 pacientes 400 controles	NCEP 2001	AR 44% Controles 41%
Dessein, Tobias e Veller, 2006 (10)	Transversal	74 pacientes	NCEP 2005 e WHO modificada	AR 19% NCEP 2005; AR 14% OMS
Elkan et al, 2009 (11)	Transversal	80 pacientes	IDF	Mulheres com AR 20% Homens com AR 63%
La Montagna et al, 2007 (8)	Caso-controle	45 pacientes 48 controles	NCEP 2005	AR 55,5% Controles 45,8%
Toms et al, 2009 (41)	Transversal	400 pacientes	IDF, NCEP 2004, NCEP 2001, WHO, EGIR	45.3 % IDF 40.1% NCEP 2004 38.3 % NCEP 2001 19.4% OMS 12.1% EGIR

NCEP: National Cholesterol Education Program; WHO: World Health Organization; IDF: Internacional Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance

2.3.2 Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular

A SM tem sido reconhecida como um estado pró-trombótico (26, 42). O estado pró-trombótico associado à SM é caracterizado pelo desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos. Neste cenário, ocorre uma elevação do fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)-1 e ativação de vias de coagulação (42).

A presença da síndrome prediz aterosclerose coronária assintomática e eventos cardiovasculares (2).

Indivíduos com a SM definida pelo NCEP têm um risco aumentado em 65% para DCV, comparado com aqueles sem a síndrome. Esse risco aumenta para 93% se a definição da OMS é usada (2).

De acordo com Reilly e Rader (43), algumas evidências sugerem que a SM confere um risco CV adicional à soma dos seus componentes individuais.

Dekker *et al* evidenciaram que a presença de SM foi associada a um risco aumentado em aproximadamente duas vezes para morbidade e mortalidade CV incidente nos Europeus, considerando que um aumento de 2,1 vezes para Acidente Vascular Cerebral (AVC) inicial foi encontrado nos participantes do estudo de descendentes Framingham na América do Norte (3).

2.4 ARTRITE REUMATÓIDE E ATEROSCLEROSE

A ocorrência de uma aterosclerose acelerada na AR está bem definida (8). A patogênese desta condição não é claramente conhecida, mas acredita-se que fatores de risco CV, drogas e a atividade da doença desempenhem uma tarefa (8,39). Vários outros fatores de risco têm sido sugeridos, incluindo níveis aumentados de lipoproteína(a), hipercoagulabilidade, hiperhomocisteinemia e

esterificação reduzida do colesterol dependente da apolipoproteína A1. Um estudo sugeriu um relacionamento da RI com a aterogênese acelerada na AR ativa (8).

Os fatores de risco tradicionais (8) e não tradicionais contribuem para a aterogênese na AR (36). Entretanto, a inflamação induzida por citocinas e a RI (8) foram propostas como fatores pivô na aterogênese da AR (39).

La Montagna *et al* (8) compararam pacientes com AR, com espessura da íntima-média (EIM) da artéria carótida comum normal e aumentada e encontraram uma correlação significativa entre a RI e a EIM aumentada, tanto na regressão linear simples, quanto na regressão múltipla (RM). Na análise de RM, a EIM foi independentemente relacionada à RI, exposição aos GC, SM, número de seus componentes e pressão arterial diastólica. Estes autores também observaram uma correlação significativa entre a RI e o DAS28 ou a dose de GC diária corrente.

Chung *et al* (2) evidenciaram que entre os pacientes com AR, a SM definida pela OMS foi associada a escores de cálcio coronário maiores, independente de idade e sexo. Após ajustamento adicional para inflamação (usando componentes principais que incluíram PCR, VSG e DAS28), a associação entre a SM e a calcificação na artéria coronária não foi estatisticamente significativa. Para os autores, estes resultados sugerem que a inflamação pode ser parte da via causal da aterosclerose e sustentam a noção de inflamação associada à SM.

Dessein *et al* (39), ao avaliarem 74 pacientes com AR, encontraram 53 (72%) pacientes com aterosclerose e 23 (31%) com placa. Através das análises univariada e multivariada, eles constataram que idade e hipertensão

foram os preditores mais importantes de aterosclerose e que idade, hipertensão, escore radiográfico e contagem de células polimorfonucleares foram fortemente associadas com aterosclerose avançada ou placa. Concentrações elevadas de ácido úrico foram associadas com aterosclerose e hipotireoidismo foi associado com placa, ambos com significância *borderline*.

2.4.1 Artrite Reumatóide e Doença Cardiovascular

Já está bem definida a incidência aumentada de doença cardiovascular (DCV) nos pacientes com AR, a qual é responsável por aproximadamente metade de todas as mortes nestes pacientes (3). A frequência elevada de infarto agudo do miocárdio (IAM) pode alcançar até 4 vezes (4-7).

Maradit-Kremers *et al* (9) relataram que os pacientes com AR têm um risco aumentado para doença cardíaca coronariana (DCC) mesmo antes de preencherem os critérios do ACR para AR. Os autores sugerem que estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para DCC subclínica desde o início da doença.

Há uma fase pré-clínica da AR durante a qual atividade inflamatória e distúrbios sorológicos acontecem (3).

Na AR inicial, a extensão da aterosclerose coronária não é aumentada (44).

Dessein e Joffe, comentaram em seu editorial, baseados nos achados de Maradit-Kremers *et al* (9) e de Chung *et al*, que a inflamação sistêmica e presumivelmente outras manifestações da doença tornam as lesões ateroscleróticas relativamente pequenas vulneráveis à ruptura na AR (44).

As características de apresentação da DCV na AR diferem daquelas na população geral. Os pacientes com AR podem experimentar eventos cardiovasculares na presença de aterosclerose mínima (44). Além disso, o episódio de IAM pode não ser precedido de angina e a morte súbita é mais frequente do que em indivíduos sem AR (9). As prevalências de doença arterial coronariana de múltiplos vasos, eventos isquêmicos recorrentes e morte após uma síndrome coronariana aguda são aumentados na AR (44).

JUSTIFICATIVA

A ocorrência de fatores de risco CV tradicionais nos pacientes com AR é frequente (3). Alguns fatores relacionados à própria doença podem estar envolvidos no seu desencadeamento ou agravamento, dentre eles, o uso de glicocorticóides (7), a atividade inflamatória (42) e a incapacidade física (34).

Há evidências crescentes do risco aumentado de DCV nestes pacientes.

Um número reduzido de estudos já avaliou a prevalência do conjunto de fatores de risco CV (síndrome metabólica) em pacientes com AR. Seus resultados foram conflitantes e não houve uma uniformidade na definição da SM utilizada. Entretanto, não encontramos estudos brasileiros avaliando a prevalência da SM na AR.

Este estudo foi realizado com o propósito de avaliar a prevalência da SM em pacientes com AR e indivíduos sem AR. A associação da SM com características da doença também foi explorada. A confirmação de uma prevalência aumentada desta síndrome na AR, implicaria numa monitorização para DCV mais precoce nestes pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos gerais

Avaliar a prevalência da síndrome metabólica em uma amostra de pacientes com artrite reumatóide e controles e sua associação com características próprias da AR.

Comparar características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas, além de fatores de risco cardiovasculares entre pacientes com e sem SM.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Kelley WN, Ruddy S, Sledge CB eds. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
2. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756-63.
3. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, 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;66:28-33.
4. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
5. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
6. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
7. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867-74.
8. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin Resistance is an independent risk factor atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130-5.
9. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
10. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425-32.
11. Elkan A-C, Håkansson N, Frostegård J, 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 Res Ther* 2009;11(2):1-11 doi:10.1186/ar2643
12. Brasington Jr RD. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME and Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
14. Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The Need for New Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3333-36.
15. MacGregor AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME and Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.
16. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6.
17. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268(23):17478-88.
18. Marques Neto JF, Gonçalves HT, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da Artrite Reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:169-73.
19. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, et al. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent. *Clin Immunol* 1999;90:65-78.
20. Harris ED, Schur PH. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. www.uptodate.com. This topic last updated: Outubro 14, 2009.
21. Distler JHW, Jüngel A, Huber LC, et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles. *PNAS* 2005 Feb;102(8). www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0409781102.
22. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
23. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(3):151-9.
24. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2625-36.
25. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME and Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

26. Meigs JB. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). www.uptodate.com. This topic last updated: Junho 6, 2008.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
28. Einhorn, D. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine Practice* 2003;9:1-23.
29. Meigs J. Metabolic syndrome and the risk for type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrin Metab* 2006;1:57.
30. Nakazone Ma, Pinheiro A, Braile MCVB, et al. Prevalência de Síndrome Metabólica em Indivíduos Brasileiros pelos Critérios de NCEP-ATPIII e IDF. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(5): 407-13.
31. Borges PKO, Gimeno SGA, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalência e características associadas à síndrome metabólica em nipo-brasileiros com e sem doença periodontal. *Cad. Saúde Pública* 2007; 23(3):657-68.
32. Velásquez-Meléndez G, Gazzinelli A, Côrrea-Oliveira R, et al. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J* 2007;125(3):155-62.
33. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(3):456-65.
34. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(7):1143-52.
35. Domsic R, Maksimowicz-McKinnon K, Manzi S. Prevention of cardiovascular disease in patients with rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(4):741-56 doi:10.1016/j.berh.2006.04.005.
36. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):2765–75 doi:10.1002/art.22053.
37. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res* 2009;11(108):1-2 doi:10.1186/ar2658.
38. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1997; 36:444-8.

39. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:435–42.
40. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res* 2008;10(6):1-8 doi:10.1186/ar2578.
41. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):1-10 (doi:10.1186/ar2765).
- 42 Barreto-Filho, JAS. Síndrome Metabólica: um estado pró-trombótico. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2004;14(4):590-95.
43. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108(13):1546–51 doi:10.1161/01.CIR.0000088846.10655.E0.
44. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol* 2006; 33:201-3.

6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

PREVALENCE OF THE METABOLIC SYNDROME IS INCREASED IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND IS ASSOCIATED WITH DISEASE ACTIVITY

Viviane Roseli da Cunha¹, MD; João Carlos Tavares Brenol¹, MD, PhD; Claiton Viegas Brenol¹, MD; Elissandra Machado Arlindo¹, Medical Student; Sandra Costa Fuchs^{2,3}, MD, PhD; Ione M F Melo^{4,5}, MD; Carlos Alberto Machado⁶, MD; Hilton de Castro Chaves Junior⁷, MD, PhD; Ricardo Machado Xavier¹, MD, PhD.

¹Division of Rheumatology of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Graduate Studies Program in Epidemiology.

³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Division of Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴Formerly at Unit of Health and Safety of Work, Serviço Social da Indústria (SESI).

⁵Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Hipertensão e Diabetes do Departamento de Atenção Básica.

⁶Disciplina de Cardiologia, da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP.

⁷Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco.

Supported in part by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Address reprint requests to Viviane R. da Cunha, Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil. E-mail: vivi_rcunha@yahoo.com.br.

Address correspondence to Claiton V. Brenol, Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil.

Telephone number: 55 51 21018340. Fax number: 55 51 33313834

E-mail address: claiton.brenol@gmail.com

Abstract Word Count: 245 words

Manuscript Word count: 3746 words

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MetS) in patients with rheumatoid arthritis (RA) versus controls. Also, verify possible associations of MetS with specific disease-related factors.

Methods: 283 RA patients and 226 healthy controls, paired by age and sex. MetS was defined according to National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria. Disease activity was evaluated through the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28). A standard clinical evaluation was carried out, and a demographic and clinical questionnaire was completed. **Results:** MetS prevalence was 39.2% in RA patients versus 19.5% in control patients ($p < 0.001$). Increased waist circumference, elevated blood pressure and fasting glucose were more frequent in RA patients than in controls ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$; respectively). In the multiple logistic regression analysis (adjusted to age, sex, and years at school) the risk of having MetS was significantly higher for RA patients than for the controls (OR 1.87, 95% CI 1.17-3.00, $p=0.009$). The DAS28 was significantly higher in RA patients presenting MetS than in those not presenting it ($p=0.01$). Duration of illness, presence of rheumatoid factor and extra-articular manifestations were comparably similar for patients presenting or not MetS.

Conclusion: MetS prevalence was higher in RA patients than controls and was associated to disease activity. The higher prevalence of cardiovascular risk factors in RA suggests participation of inflammatory process in the development of the cardiovascular disease (CVD) and entails tight control of systemic inflammatory activity and modifiable risk factors for CVD in these patients.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease of autoimmune etiology [1]. During the last twenty years, there has been convincing evidence that patients presenting RA have a shorter survival rate when compared to the general population, with decreased of 3 to 10 years in life expectancy depending on the severity of the disease and on the age at disease onset [2]. Currently, cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in RA patients. Mortality rate by CVD is greater in RA patients when compared to the general population, and acute myocardial infarction (AMI) occurrence may increase up to 4 times in these patients [3, 4].

Acknowledging that CVD presents greater risk for RA patients has to increasing interest on identifying metabolic syndrome (MetS) and its connections to clinical aspects of systemic inflammation. MetS is the designation used to group the main risk factors for CVD, such as dyslipidaemia, obesity, arterial hypertension, and hyperglycemia and is associated with a twofold increased CVD incidence risk [5]. In 2007 a study by Chung et al demonstrated, for the first time, increase of MetS prevalence in North American RA patients when compared to control subjects paired by age, race, and sex. MetS frequency was greater in patients with long duration of illness (42%) than in those with early arthritis (30%) and controls (11%) ($p < 0,001$) [6]. There are also evidences pointing to a direct association of RA inflammatory activity and the presence of MetS, but results have been conflicting in different populations [7-10].

Accelerated arteriosclerosis is characteristic of RA and the causes of its beginning and perpetuation are still not clearly defined. Thus, considering

available data, it is not possible to explain the excess of cardiovascular risk in RA patients through conventional risk factors [4, 11]. This study aimed to evaluate the prevalence of MetS in a sample of RA patients versus controls, and also verify a possible association of MetS to specific disease-related factors.

PATIENTS AND METHODS

Study population

A prospective case-control study was conducted between June 2007 and April 2009. A total of 283 consecutive patients, over 18 years of age, fulfilling the American College of Rheumatology criteria for the classification of rheumatoid arthritis (RA) [12] were evaluated. The criteria for exclusion were refusal to sign the informed consent, and overlap with other connective tissue diseases (CTD) (except for secondary Sjögren syndrome). Patients were followed at the Rheumatology Outpatient Clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). As a control group, 226 workers, frequency matched to the cases by age and sex, were randomly selected from a large dataset of workers from companies of the same state as the cases. Controls as the patients, might have any non-transmissible disease. Controls also might have rheumatoid arthritis. Whether controls had this disease they were likely to be referred to an outpatient clinic of a tertiary hospital such as that where the cases were detected. Both, patients and controls, belong to the same geographic area, the state of Rio Grande do Sul, located in the south of Brazil. This study was approved by the Ethics Committee in Research of the HCPA and all participants signed informed consent.

Insulin Resistance and metabolic syndrome

Insulin resistance (IR) was evaluated by the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index : $\text{fasting glucose [mmol/l]} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})/22.5$. IR was defined as a HOMA index of >2.114 representing the top quartile of a non-diabetic population (based on the Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis) [13].

Metabolic syndrome (MetS) was defined according to the updated third report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) criteria [14], that required the presence of three or more of the following conditions: large waist circumference (>88 cm in women and >102 cm in men), increased triglyceride level (≥ 150 mg/dl) or drug treatment for elevated triglycerides, low level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (<50 mg/dl in women and <40 mg/dl in men) or drug treatment for low HDL-C, increased systolic or diastolic blood pressure ($\geq 130/85$ mmHg) or drug treatment for elevated blood pressure and increased fasting glucose (≥ 100 mg/dl) or drug treatment for elevated blood glucose.

Assessment of the metabolic syndrome

A questionnaire regarding both clinical and demographic data was applied to all participants, including CVD history (history of angina pectoris, Acute Myocardial Infarction and Cerebrovascular Accident), family history of coronary artery disease (first degree relative with AMI or CVA before 55 years of age for men, and before 65 years of age for women), use of medication and tobacco consumption. The medical records of RA patients were checked to obtain additional information about their disease, comorbidities and treatment.

Anthropometric data were collected following the recommendations of the World Health Organization (WHO) [15]. Abdominal circumference measurements were taken on a horizontal plane at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest. Body mass index (BMI) was calculated using the following formula: weight/squared height (Kg/m²). According to WHO standards, BMI values smaller than 18.5 Kg/m² indicate underweight, from 18.5 to 24.9 are considered normal, from 25 to 29,9 express overweight, and 30 or greater are classified as obesity.

Systemic arterial pressure was determined by the average between two measurements obtained with an interval of 5 minutes, with a mercury column sphygmomanometer, on the right arm, after seating and resting for 5 minutes [16].

Blood samples were collected during the morning, after a 12h fasting. Serum concentrations for total cholesterol (TCh) and triglycerides (TG) were determined using the enzymatic colorimetric method. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was measured by the homogeneous enzymatic colorimetric assay, while the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using the Friedewald's equation, except for samples presenting serum triglycerides >400 mg/dl, for which this method is incapable of determining LDL-C. Five patients and three controls had triglycerides higher than 400. Consequently, the LDL-C of these subjects was not determined and they were excluded of analyse of LDL-C. Serum glucose concentration was measured through the enzymatic colorimetric method (glucose oxidase). For RA patients, fasting insulin, free thyroxine and thyroid stimulating hormone (TSH) were determined by electrochemiluminescence. In addition, erythrocyte

sedimentation rates (ESR) were obtained by automated kinetic-photometric method, and ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) was measured by nephelometric method.

Rheumatoid arthritis disease characteristics

RA activity was evaluated by the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) [17]. A DAS28 value ≤ 2.6 corresponds to disease remission. Scores ≤ 3.2 represent low disease activity, ≤ 5.1 show moderate disease activity, and > 5.1 indicate high disease activity. The ability to perform daily tasks was measured using the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (0-3), with a 0 score for no disability, and 3 for complete disability [18].

RA related data such as duration of illness, presence or absence of rheumatoid factor and extra-articular manifestations were obtained from medical records.

Statistical analysis

The study was designed to have a sample size (264 cases and 211 controls) that would be sufficient to detect an odds ratio of 1.7 with (alpha) 0.05 and 80% power, given a prevalence of exposure of 15–65% among the control group. The sample size was increased to allow adjustment for confounding factors on multivariate analysis.

The normally distributed continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD), and the intergroup comparisons were made using the ANOVA test. The non-normally distributed continuous variables were expressed as median (25th, 75th percentile) values, and the intergroup

comparisons were made using the Mann-Whitney test. The association amongst categorical variables was described using Pearson's chi-squared test. Multiple logistic regression models were built to evaluate the association between RA and MetS, using MetS as the dependent variable and age, sex and years at school as independent variables. Values of $p < 0.05$ (bilateral) were considered statistically significant. All analysis were made using SPSS v. 16.0.

RESULTS

Demographics

Amongst the 283 RA patients, 233 (82.3%) were women and 50 (17.7%) were men. Similarly, 192 (85%) of controls were women and 34 (15%) were men. The mean (SD) age of RA patients was greater than the mean (SD) age of the control subjects, 56.8 (12.3) versus 44.5 (8.3) years, $p < 0.001$). Statistically there was a significant difference between the two groups when considering years at school (table 1).

Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome-related features

MetS prevalence in RA patients was 39.2%, and 19.5% in the control subjects $p < 0.001$) (table 2). Increased waist circumference, elevated blood pressure and fasting glucose were more frequent in RA patients than in controls (54.8% v 38.5%, $p < 0.001$; 80.6% v 42%, $p < 0.001$; 21.9% v 2.7%, $p < 0.001$; respectively; table 2). The frequency of hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol was similar in both groups.

MetS/RA association was explored through multiple logistic regression. The multivariate analysis demonstrated the risk of having MetS was significantly greater for RA patients than controls (OR 2.67, 95% CI 1.78 to 4.01, $p < 0.001$; table 4). MetS/RA association remained statistically significant after adjusting for age, sex, and schooling years (table 4).

Traditional cardiovascular disease risk factors

The prevalence of diabetes mellitus was greater in patients with rheumatoid arthritis than in controls (11.3% v 2.7%, $p < 0.001$). BMI and TCh levels were similar for both groups. The control subjects presented lower HDL cholesterol (52.7 (12.1) v 58.9 (16.4) mg/dl, $p < 0.001$; table 1), even though low HDL cholesterol prevalence was comparable amongst both groups (table 2). In addition, control subjects presented higher LDL cholesterol levels (122.8 (37.7) mg/dl v 109.9 (33.2) mg/dl, $p < 0.001$; table 1). RA patients showed a tendency towards greater mean levels of triglycerides (135.9 (89.9) v 121.5 (81.8), $p = 0.06$; table 1). A statistically significant difference was found between RA patients and controls when analyzing cumulative tobacco consumption quantified as pack years [0 (0 - 12.9) v 0 (0 - 6.1), $p = 0.02$; table 1).

Patients with rheumatoid arthritis: traditional CVD risk factors and disease characteristics

Among patients with rheumatoid arthritis, the mean (SD) age was greater in those presenting MetS (59.3 (11) v 55.1 (12.9) years, $p = 0.005$). Male sex and Caucasian race were not associated to the presence of MetS.

MetS patients showed a significantly greater HOMA-IR median than those without MetS [2.8 (1.8 - 4.7) v 1.6 (1.1 - 2.4); $p < 0.001$]. There was no difference in the prevalence of hypothyroidism in patients with or without MetS. As for the RA activity evaluation, the mean DAS28 value was significantly greater in MetS patients than in those without MetS (3.59 (1.27) v 3.14 (1.53), $p = 0.01$). The (ESR) and the (US-CRP) did not show any significant difference between patients with and without MetS. HAQ median was greater in MetS patients [1.3 (0.8 -1.9) {median (interquartile range)} v 1.1 (0.5 -1.6), $p = 0.01$; table 3).

Factors related to the disease, such as duration of illness, rheumatoid factor (positivity and concentration) and extra-articular manifestations were similar between patients with and without MetS.

In the time of evaluation, among the 283 RA patients, 76 (27.7%) were using antimalarials, 226 (80.4%) methotrexate, 23 (8.4%) sulfasalazine, 60 (21.8%) leflunomide and 166 (59.3%) glucocorticoids. No significant difference was observed in the present dosage of prednisone nor in the frequency of usage of prednisone, methotrexate and antimalarials.

DISCUSSION

In this study, the MetS frequencies were determined using the definition by the NCEP/ ATPIII (39.2% in RA patients and 19.5% in controls). Even though patients demonstrated greater mean age than control subjects the association between MetS and RA was confirmed using a logistic regression model and remained significant even after adjusting for confusing variables.

While analyzing these results we must keep in mind that the number of previous studies evaluating MetS prevalence in RA is limited [6-10], and the use of different definitions for MetS troubles their interpretation. Furthermore, different delineations and sample sizes make interpretations and comparisons even more difficult. Another important issue is that NCEP criteria was updated in 2005, with the current definition more sensitive than the previous, thus making it quite difficult to compare studies that used different NCEP definitions. Chung et al analyzing data from a sample of North American patients and controls using NCEP criteria of 2001 and found a MetS frequency of 42% in long term RA patients, 30% in early RA and 22% in controls, which is similar to ours even though they used a smaller sample (154 cases and 85 controls) [6].

Karvounaris et al used NCEP 2001 definition to evaluate 200 RA patients and 400 controls in Greece and did not find differences between MetS prevalence in cases and controls [7]. A recent study by Toms et al included a sample of 387 RA patients with an age median of 63.1 years, therefore presenting a higher age group than our study. Nevertheless, the authors observed a 40.1% MetS prevalence using updated NCEP criteria, which are very close to our findings [19].

Interestingly enough, greater MetS prevalence and cumulative tobacco consumption by RA patients support previous scientific evidences, indicating a greater CVD risk for these patients. In addition, tobacco consumption is the main environmental risk factor for RA [20], which may collaborate decisively to its greater prevalence among this patient group [21].

A statistically significant association between MetS prevalence and greater disease activity was observed. MS patients presented a greater mean

DAS28 value when compared to patients without MetS (3.59 v 3.14, $p=0.01$; table 3). In the study on North American patients, the authors found an association between the presence of MetS (as defined by the NCEP) and the DAS28 [6], while the Greek study demonstrated a correlation between low disease activity and the absence of MetS [7]. This is an interesting fact since inflammation can contribute to MetS presence. MetS is considered a proinflammatory state, associated to elevated levels of C reactive protein (CRP) and interleukine-6 (IL-6) [22]. Increased size adipocytes (a central obesity characteristic present in MS) produce proinflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α [23], which are important mediators of RA chronic inflammatory process. Also, both CRP and IL-6 are commonly elevated in patients with active RA.

Besides the presence of disease activity demonstrated by the DAS28, only one tendency towards a greater ESR was observed in MetS patients [23.0 (10.3 - 39.0) mm/h v 17.0 (8.0 - 33.0) mm/h, $p=0.08$; table 3). The US-CRP was slightly greater in MetS patients, but the difference was not statistically significant [6.5 (3.2 - 13.6) v 4.4 (2.3 - 11.1), $p=0.1$; table 3). A similar ESR result was described by Karvounaris et al [7]. On the other hand, Chung et al found a significant association between ESR, CRP and MetS in RA patients [6]. We believe that these results do not necessarily conflict, but simply evidence the complexity of RA clinical expression as no clinical or laboratory parameter is solely capable of translating, in a satisfying way, the level of inflammatory activity. In this manner, composite scores for RA activity such as the DAS28 are more reliable for measuring disease activity at different times. Thus, our findings

reaffirm the role of systemic inflammation as an important component associated to MetS.

We did not find an association between MetS and current dose of prednisone, neither with the frequency of prednisone, antimalarials and methotrexate usage. Similarly, Toms et al did not find association between long term exposure to glucocorticoids and greater MetS prevalence [24]. Another study, by the same authors, showed a statistically significant association between the absence of MetS and the use of methotrexate. Their study presented less patients using methotrexate (56% VS 80.4%), but also less patients using glucocorticoids (14.5% VS 59.3%). The authors discuss the possibility of a drug-specific protection mechanism of methotrexate [19]. An important percentage of our patients were using methotrexate, but also using glucocorticoids. Thus, the use of glucocorticoids may have influenced in a negative manner the protecting effects of methotrexate. Still regarding RA treatment, we highlight that patients in use of biological therapy are redirected to specific clinics, and consequently were not included in our sample. The inclusion of patients in use of anti-TNF could confound the results since TNF-alpha blocking has a positive effect on insulin resistance in RA patients, and this could modulate the mechanisms involved in the development of MetS in RA patients [25].

Our sample of RA patients showed a statistically significant association between MetS and a greater degree of functional limitation. MetS patients had a greater HAQ median score than patients not presenting MetS. As previously described, MetS patients also presented greater disease activity. Enhanced activity could be expected to affect the functional capacity of patients, however

a previous study did not evidence association between MetS and HAQ, even though it verified association between MetS and DAS28 [6].

A relation between MetS and resistance to insulin was found in RA patients. The median for the HOMA index was greater in those patients with MetS than in those without it (2.83 v 1.6, $p < 0.001$). A similar result was demonstrated by Chung et al [6]. Prevalence of resistance to insulin is increased in RA [3, 9, 6] and chronic inflammation can be linked to its pathogenesis [7]. In general population abdominal obesity is the main factor associated to insulin resistance, and this has also been reported for RA [8].

In our study, BMI of patients and controls were similar, nonetheless central obesity was more frequent in RA patients. On the same path, Dessein et al [11] did not observe difference of BMI values in RA patients and controls, but RA patients had larger waist circumference. In agreement with Chung et al [6], we believe MetS present in RA patients to be different from that present in general population, which is strongly associated to obesity. Westhovens et al [26] found a decreased fat content in the legs, an increased abdominal fat content, and a generalized reduction in lean body mass in RA patients compared with controls. These characteristics form part of the rheumatoid cachexia, which refers to the loss of fat-free mass, predominantly skeletal muscle, often accompanied by increased fat mass and stable body weight, reported to be present in more than 50% of RA patients [27].

On the other hand, Stavropoulos-Kalinoglou et al [28] studied 378 RA patients and demonstrated an association of BMI increase and the increased risk of cardiovascular disease (CVD) but did no mention the relation of central obesity to cardiovascular risk factors.

Hypothyroidism is an established cardiovascular risk factor [8]. The presence of hypothyroidism among our RA patients was evaluated and a prevalence of 10.9%, which was not associated to MetS, was found. While evaluating 257 RA patients, Raterman et al observed a smaller prevalence of hypothyroidism (8.2%), nonetheless hypothyroids had a greater MetS prevalence (43%) than euthyroids (20%) [29]. As the prevalence of this condition was small, we believe that it had no influence over our findings.

We verified that the HDL cholesterol levels were significantly smaller in controls, and the prevalence of low HDL cholesterol was similar for controls and patients. These results do not match with MetS associated dyslipidaemia, which is expressed by low HDL cholesterol. This discrepancy of results may be associated to the differences between investigated groups, including differences of nutritional habits. LDL cholesterol was significantly greater in controls. The use of antimalarials by our RA patients was 27.7%. Rhaman et al. reported that patients with systemic lupus erythematosus (SLE), using glucocorticoids and antimalarials, presented a reduction of the TCh levels, which was associated to the antimalarials [30]. Tam et al. [31] also observed lipid profile alterations in SLE patients receiving glucocorticoids and antimalarials, however these alterations were larger, reducing not only the levels for TCh but also those of VLDL cholesterol and LDL cholesterol, and were associated to the antimalarials. This could indicate a possible contribution of antimalarials to the LDL cholesterol profiles of our RA patients compared to controls. In this case, values observed for our patients indeed underestimated the real values. Myasoedova et al performed a longitudinal study of changes in lipid profile during the period surrounding RA incidence in a population-based cohort of RA

patients and a comparison cohort of non-RA subjects. These authors found a significant decline in TCh and LDL levels occurring during the 5 years before RA incidence/index date in RA patients as compared to non-RA subjects. Myasedoeva et al believe that the lipid changes in the RA cohort occurring during the 5 years prior to RA are likely to be associated with the ongoing preclinical inflammation [32]. There are studies showing lower TCh and LDL levels in active RA [33,34]. Therefore, the lower TCh and LDL levels in our patients with RA compared to controls might be result from various factors, as the disease activity and antirheumatic treatment.

According to a study by Karvounaris et al [7], while analyzing specific disease-related factors as duration of illness, positivity of rheumatoid factor and extra articular manifestations, we did not find any association with the presence of MetS. However, another study evidenced the association of illness duration and MetS [6].

Possible limitations of this study include the fact that this was a reference population from a tertiary care center, probably representing a more severe disease spectrum, and therefore the prevalence of MetS could be overestimated. Despite RA patients and controls have been matched by age and sex, the mean age of RA patients was greater than the mean age of the control subjects. This could be explained by fact that frequency matching does not completely prevent from unbalance and controls had a restrain in the upper limit of age range since they are still working and the case group contained patients with long-standing disease, consequently older. However, cases and controls are likely to belong to the same population, since these controls were expected to have been identified as cases if they had developed rheumatoid

arthritis. Furthermore, we do not have information about inflammatory markers, such as the US-CRP, for both groups, and consequently we were unable to directly examine the possible relation of these factors to the presence of MetS.

Data collected during this study confirm the increased prevalence of MetS in RA patients and its association to the activity of the disease. RA patients presented an increased MetS risk of approximately 2 times. Results demonstrated that the presence of MetS is related to higher HAQ scores. Better levels of total and LDL cholesterol in RA patients could be related to the use of antimalarials.

The higher prevalence of cardiovascular risk factors in RA suggests participation of the disease's inflammatory activity in CVD triggering, and entails thorough monitoring and early treatment of modifiable risk factors for CVD in these patients.

REFERENCES

1. Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl:16-20.
2. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(3):130-6.
3. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(5):867-74.
4. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12):2737-45.
5. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112(5):666-73.
6. 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* 2007; 196(2):756-63.
7. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):28-33.
8. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(12):2425-32.

9. 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. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2):130-5.
10. Elkan AC, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. 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 Res Ther* 2009; 11(2):R37.
11. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(3):R634-43.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
13. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110(7):803-9.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17):2735-52.
15. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854:1-452.

16. [IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(3):24-79.
17. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.
18. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813-7.
19. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KMJ, Kitis GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4): R110 .
20. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 835-41.
21. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM , Rönnelid J, Gregersen PK, van der Helm-van Mil AHM, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007; 80(5): 867-75.
22. Mauger JF, Lévesque J, Paradis ME, Bergeron N, Tchernof A, Couture P, Lamarche B. Intravascular kinetics of C-reactive protein and their relationships

with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 3158-64.

23. Skurk, T., et al., Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007. 92(3):1023-33.

24. 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.

25. Gonzalez-Gay, M.A., et al., Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1):83-6.

26. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1997; 36:444-8.

27. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res* 2009;11(108):1-2 doi:10.1186/ar2658.

28. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Douglas KMJ, Nevill AM, Jamurtas AZ, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 242-5.

29. Raterman HG , van Eijk IC, Voskuyl AE, Peters MJL, Dijkmans BAC, van Halm VP, et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:39–42.

30. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999; 26(2): 325-30.
31. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(9):2142-5.
32. Myasoedova E, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Online First*, published on October 23, 2009 as 10.1136/ard.2009.122374
33. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-04.
34. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:172-8.

TABLES

Table 1. Characteristics of cases with rheumatoid arthritis and controls [mean (\pm SD) or n (%)]

Variable	Rheumatoid arthritis (n=283)	Controls (n=226)	p value*
Age (years)	56.8 \pm 12.3	44.5 \pm 8.3	<0.001
Male sex	50 (17.7)	34 (15.0)	0.4
Years at school > 11	9 (3.2)	29 (12.8)	<0.001
Total pack-years of smoking §	0 (0 - 12.9)	0 (0 - 6.1)	0.02
Systolic blood pressure (mmHg)	140.9 \pm 22.9	124.5 \pm 20.4	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.7 \pm 2.5	77.0 \pm 11.9	<0.001
Diabetes mellitus	32 (11.3)	6 (2.7)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	26.6 \pm 5.1	26.8 \pm 4.3	0.7
Total cholesterol (mg/dl)	195.4 \pm 39.8	200.3 \pm 44.6	0.2
HDL-C (mg/dl)	58.9 \pm 16.4	52.7 \pm 12.1	<0.001
LDL-C (mg/dl)	109.9 \pm 33.2	122.8 \pm 37.7	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	135.9 \pm 89.9	121.5 \pm 81.8	0.06

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Statistical significant (p<0.05) differences are highlighted in bold.

* Difference between patients with rheumatoid arthritis and controls.

§ Values are median (percentiles 25, 75).

Table 2. Distribution of metabolic syndrome components and prevalence among patients with rheumatoid arthritis and controls [n (%)]

	Rheumatoid arthritis (n=283)	Controls (n=226)	p value*
Waist circumference >88 cm (♀)/>102 cm (♂)	155 (54.8)	87 (38.5)	<0.001
Blood pressure ≥130/85 mm Hg	228 (80.6)	95 (42.0)	<0.001
Triglycerides ≥150 mg/dl	78 (27.6)	51 (23.2)	0.3
HDL-C <50 mg/dl (♀) / 40 mg/dl (♂)	105 (37.1)	80 (35.7)	0.7
Fasting glucose ≥ 100 mg/dl	62 (21.9)	6 (2.7)	<0.001
Metabolic syndrome	111 (39.2)	44 (19.5)	<0.001

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

Statistical significant (p<0.05) differences are highlighted in bold.

* Difference between patients with rheumatoid arthritis and controls.

Table 3. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis according to the presence of metabolic syndrome [median (percentiles 25, 75) or n (%)]

	MetS+* (n=111)	MetS-† (n= 172)	Valor p‡
Age (years) §	59.3 ± 11.0	55.1 ± 12.9	0.005
Male sex	14 (28.0)	36 (72.0)	0.07
Caucasian	95 (39.1)	148 (60.9)	0.9
HOMA-IR (µU.mmol/ml.l)	2.8 (1.8 - 4.7)	1.6 (1.1 - 2.4)	<0.001
Hypothyroidism	12 (38.7)	19 (61.3)	0.9
RA duration, years	11.1 (4.9 -16.0)	10.7 (6.2-15.9)	0.9
RF positivity	93 (38.6)	148 (61.4)	0.7
RF (IU/ml)	148.5 (45.9 - 569.0)	145.0 (43.6 - 431.4)	0.8
DAS28 §	3.59 ± 1.27	3.14 ± 1.53	0.011
HAQ (0-3)	1.3 (0.8 -1.9)	1.1 (0.5 -1.6)	0.01
Extra-articular manifestations	16 (43.2)	21 (56.8)	0.6
Current use of prednisone	62 (37.3)	104 (62.7)	0.4
Current dose of prednisone (mg/dia)	2.5 (0 - 10)	5.0 (0 -10)	0.3
Antimalarials	29 (38.2)	47 (61.8)	0.7
Methotrexate	92 (40.7)	134 (59.3)	0.4
ESR (mm/h)	23.0 (10.3 - 39.0)	17.0 (8.0 - 33.0)	0.08
Hs-CRP (mg/l)	6.5 (3.2 - 13.6)	4.4 (2.3 – 11.1)	0.1

DAS28, disease activity score of 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ, health assessment questionnaire; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; hs-CRP, high-sensitivity C reactive protein; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid factor.

§ Values are mean (\pm SD)

*MetS +:metabolic syndrome.

†MetS – : no metabolic syndrome.

Significant ($p < 0.05$) differences are highlighted in bold.

‡Difference between patients with rheumatoid arthritis with and without MetS.

Table 4. Multiple logistic regression of metabolic syndrome on patients with rheumatoid arthritis and controls [OR (95% CI)]

	OR (95% CI)	p value*
Model 1	2.67 (1.78 – 4.01)	<0.001
Model 2	1.89 (1.19 – 3.00)	0.007
Model 3	1.84 (1.16 – 2.92)	0.01
Model 4	1.87 (1.17– 3.00)	0.009

Model 1: metabolic syndrome

Model 2: metabolic syndrome + age

Model 3: metabolic syndrome + age + sex

Model 4: metabolic syndrome + age + sex + years at school

7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os pacientes com artrite reumatóide apresentam uma frequência aumentada de fatores de risco cardiovasculares e um consequente risco elevado para doença cardiovascular.

O papel da inflamação na patogênese da aterosclerose está bem estabelecido e a DCV ocorre de forma peculiar nos pacientes com doenças inflamatórias crônicas como a AR.

O importante impacto da DCV nos pacientes com AR é refletido na mortalidade aumentada e na menor expectativa de vida.

Este estudo avaliou a prevalência da síndrome metabólica em pacientes com AR e controles e sua associação com fatores relacionados à doença.

Foram confirmados, em amostra de pacientes com AR e controles do estado do Rio Grande do Sul, resultados da literatura que demonstram uma prevalência maior da SM nos pacientes com AR e sua associação com uma maior atividade da doença. A presença de AR foi associada a um risco de aproximadamente duas vezes para SM em relação aos controles.

A associação da SM com um maior grau de limitação funcional, determinado pelo escore HAQ, encontrada neste estudo, provavelmente foi influenciada pela maior atividade da doença nos pacientes com AR e SM.

Pacientes com AR devem ser avaliados cuidadosamente para fatores de risco cardiovasculares desde o início da doença, para que medidas preventivas e/ou terapêuticas possam ser estabelecidas, evitando-se desfechos clínicos importantes como infarto agudo do miocárdio ou morte.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO I - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO

AVALIAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA E ATEROSCLEROSE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Os portadores de artrite reumatóide apresentam mais chance de ter problemas cardiovasculares do que outras pessoas, como o infarto, a angina e o derrame cerebral.

Este estudo está sendo realizado para tentar identificar os fatores de risco para problemas cardiovasculares em pessoas com artrite.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Será coletada uma amostra de sangue. O exame de sangue será destinado à dosagem de colesterol total, colesterol-HDL, triglicérides, glicose, insulina, proteína C reativa, T4 livre e TSH.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Avaliar o risco cardiovascular de cada paciente, permitindo prevenir problemas cardiovasculares futuros
2. Colaborar para o avanço e progresso do conhecimento sobre a artrite reumatóide e sobre as doenças cardiovasculares

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Comparecer ao hospital
2. Realizar punção venosa para coleta de sangue, podendo causar dor temporária e coleção de sangue na pele (equimose ou hematoma)

HÁ A POSSIBILIDADE DESTE ESTUDO CONTINUAR?

Este estudo foi planejado para encerrar em 2009 e para avaliar o risco de doença cardiovascular através da presença de síndrome metabólica e dados clínicos dos pacientes. No entanto, é possível que outros fatores relacionados ao risco cardiovascular em pacientes com artrite reumatóide possam vir a ser analisados mais adiante. Outra possibilidade é que em 5 ou 10 anos os pacientes sejam contatados novamente para verificar se houve surgimento de problemas cardiovasculares de fato.

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

- A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.
- B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.
- C. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento normal dos pacientes no Ambulatório, na Emergência nem na Internação do Hospital de Clínicas
- D. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, assinala com um X apenas uma das opções abaixo:

() Autorizo o uso dos dados desta pesquisa para análise da frequência da síndrome metabólica

() Autorizo o uso dos dados desta pesquisa para análise da frequência da síndrome metabólica e de outros fatores de risco relacionados à doença cardiovascular e à artrite reumatóide que possam vir a ser considerados relevantes dentro desta linha de pesquisa, desde que pelo mesmo grupo de pesquisa.

Paciente: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. João C. T. Brenol / Viviane Roseli da Cunha

Tel: (051) 21018340; FAX: (051)33313834

Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde:

Telefone: (051) 2101 8304

8.2. ANEXO II - Protocolo do Ambulatório

PROTOCOLO DO AMBULATÓRIO DE ARTRITE REUMATÓIDE

PRIMEIRA CONSULTA Data : __ / __ / ____ **COLETOU DNA?** Data : __ / __ / ____

Identificação:

Nome: _____

Pront: _____ / ____

Cor: 1branco 2negro 3 amarelo

Sexo: 1M 2F DN: __ / __ / ____

Idade: _____

Dados da AR:

Início dos sintomas : ____ / ____ mês / ano

Data do diagnóstico: ____ / ____ mês / ano

Critérios Diagnósticos Preenchidos:

Critérios revisados de Classificação da Artrite Reumatóide do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)1987 (21).

- 1) Rigidez matinal: Rigidez matinal periarticular ou articular com duração de pelo menos uma hora antes da melhora máxima possível;
- 2) Artrite em 3 ou mais áreas articulares: pelo menos três áreas articulares devem apresentar artrite ou o derrame articular observados por um médico. As 14 áreas possíveis são: direitas ou esquerdas: IFP, MCF, punho, cotovelo, joelho, tornozelo, e MTF.
- 3) Artrite nas articulações das mãos em pelo menos uma das seguintes áreas: punho, MCF ou IFP com inflamação
- 4) Artrite simétrica: Comprometimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definidas em 2) em ambos os lados do corpo (o comprometimento bilateral de IFP, MCF, o MTF é aceitável sem simetria absoluta.
- 5) Nódulos reumatóides: Nódulos subcutâneos sobre as proeminências ósseas, ou superfícies extensoras ou em regiões periarticulares, observados por um médico.
- 6) Fator reumatóide sérico positivo.
- 7) Alterações ao exame radiográfico: alterações típicas da AR nas mãos ou punhos, incluindo erosões ou osteopenia periarticular.

Para a classificação de um paciente como portador de AR é necessária a presença de quatro dos sete critérios. Os critérios 1 a 4 devem estar presentes durante pelo menos quatro semanas.

Os pacientes com outros diagnósticos clínicos não são excluídos.

IFP: interfalangeana proximal, MCF: metacarpofalangeana, MTF: metatarsofalangeana.

HAQ: _____

Fator Reumatóide: 1 positivo 2 negativo persistentemente positivo 1 S 2 N

Título mais alto: _____ (nefelometria) _____ (látex)

Classe Funcional da AR:

- I. capacidade para atividades diárias usuais
- II. capacidade para auto-cuidados e atividades no trabalho, mas limitado no lazer
- III. capacidade para auto-cuidados, as limitado no trabalho e lazer
- IV. limitação nos auto-cuidados

Manifestações Extra-Articulares:

vasculite pele () vasculite sistêmica () nódulos reumatóides () Felty () Amiloidose ()
pneumonite () episclerite () pericardite () subluxação atlanto-axial ()

Tratamento Farmacológico Prévio:

- 1) glicocorticoide: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 2) metotrexato: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 3) difosfato de cloroquina: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 4) hidroxicloroquina: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 5) sulfasalazina: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 6) azatioprina: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 7) leflunomide: 1S 2N dose: _____ período: _____
- 8) biológico: 1S 2N qual? _____ Período: _____
- 9) AINE : 1 S 2 N Período: _____

Suspendeu por:

Falha () () () ()

Toxicidade

- () Qual ? _____
- () Qual ? _____
- () Qual ? _____
- () Qual ? _____

A – Maculopatia

B – Hepática

C – Hematológica

D – Infecção

E – Renal

F – Gastrointestinal

8.3. ANEXO III - Protocolo de Pesquisa

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA
SÍNDROME METABÓLICA E ATROSCLEROSE NA ARTRITE REUMATOÍDE
PROTOCOLO 1**

Nome do paciente: _____

Idade: _____ Sexo: () F () M

DN: ____/____/____

Prontuário: _____

Data da coleta de exames: ____/____/____

1. Colesterol total:
2. HDL:
3. LDL:
4. Triglicérides:
5. Glicemia de jejum:
6. Insulina de jejum:
7. PCR ultrasensível:
7. T4 livre:
8. TSH ultrasensível:
9. Medicamentos:
- HAS:
- DM:
- Dislipidemia:
10. Aterosclerose:
- Angina/IAM:
- AIT /AVC:

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA
SÍNDROME METABÓLICA E ATÉROSCLEROSE NA ARTRITE REUMATOÍDE
PROTOCOLO 1

Nome do paciente: _____

Prontuário n°: _____

Data da avaliação: ____/____/____

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: _____ anos

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso atual: _____ Kg

Altura: _____ m

Circunferência da cintura: _____ cm

Circunferência do quadril: _____ cm

RCQ: _____ cm

TA: ____/____ mmHg 1ª verificação

TA: ____/____ mmHg 2ª verificação

Fumante : S () N ()

Quantos anos? _____

Quantos cigarros/dia? _____

História familiar DCV: _____

H < 55 anos

M < 65 anos

Menopausa: () sim () não

Idade:

TRH: () sim () não

Tempo: