



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Caracterização de pacientes com artrite reumatoide quanto a fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato Grosso do Sul



Ramão Souza de Deus Junior^{a,*}, Andressa Leite Ferraz^b, Sílvia Aparecida Oesterreich^{a,c}, Wanderlei Onofre Schmitz^{b,d} e Marcia Midori Shinzato^{a,b,e}

^a Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brasil

^b Hospital Universitário de Dourados, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brasil

^c Universidad de León, León, Espanha

^d Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil

^e Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 24 de outubro de 2013

Aceito em 2 de fevereiro de 2015

On-line em 16 julho 2015

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Autoanticorpos

Comorbidades

R E S U M O

Objetivo: Caracterizar pacientes com artrite reumatoide (AR) quanto à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Material e métodos: Estudo transversal descritivo com 71 pacientes diagnosticados com AR definida. Foram usados os instrumentos: DAS-28, HAQ e SF-36 e determinados os parâmetros: velocidade de hemossedimentação, glicemia capilar, colesterol total (CT) e suas frações, hormônios tireoidianos, anticorpos antinúcleo (ANA), fator reumatoide (FR) e anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs). Os pacientes foram classificados em grupos HAQ ≤ 1 (disfunção leve) e HAQ > 1 (disfunção moderada e grave) e, segundo os escores do HAQ, em grupo tratado com corticosteroides (CE) e sem CE.

Resultados: Proporção de nove homens para 62 mulheres com idade e tempo médio de doença de 53,45 ($\pm 10,7$) e 9,9 ($\pm 8,6$), respectivamente. O FR foi positivo em 52 (76%), os ACPAs em 54 (76,1%) e o ANA em 12 (16,9%). Trinta e seis pacientes (50,7%) apresentaram hipertensão arterial sistêmica, nove (12,68%) diabetes mellitus, 16 (22,5%) hipotireoidismo, 33 (46,5%) dislipidemia e oito (11,27%) tabagismo. O grupo HAQ > 1 (26) apresentou resultados de CT > 240 (53,8%) e o grupo com HAQ ≤ 1 (45) (24,4%) ($p=0,020$). Os grupos não diferiram quanto à presença de comorbidades ou tratamento farmacológico. Os níveis de triglicérides > 200 (42,4%) entre os grupos em uso de CE e sem uso (18,42%) foi significativo ($p=0,025$).

Conclusão: Houve associação do aumento CT e triglicérides com resultados de HAQ ≤ 1 e com uso de CE, o que reforça a importância do rastreamento de fatores de risco associados às doenças cardiovasculares na AR.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspond

E-mail: ramaojunior@ufgd.edu.br (R.S.d. Deus Junior).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.02.001>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients from Mato Grosso do Sul

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Autoantibodies

Comorbidities

Objective: To identify risk factors for cardiovascular disease in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

Material and methods: A descriptive cross-sectional study with 71 patients with established RA. The instruments used were: DAS-28, HAQ and SF-36, and the following parameters were determined: the erythrocyte sedimentation rate, capillary blood glucose; total cholesterol (TC) and its fractions, thyroid hormones, antinuclear antibodies (ANA), rheumatoid factor (RF) and antibodies against citrullinated proteins (ACPs). Patients were classified into groups HAQ ≤ 1 (mild dysfunction) and HAQ > 1 (moderate and severe dysfunction) and, according to the HAQ scores, in groups treated with corticosteroids (CS) and without CS.

Results: 9 patients were male and 62 female with mean age and duration of disease of 53.45 (± 10.7) and 9.9 (± 8.6), respectively. RF was positive in 52 (76%), ACPs in 54 (76.1%) and ANA in 12 (16.9%). Thirty-six patients (50.7%) had systemic hypertension, 9 (12.68%) diabetes mellitus, 16 (22.5%) hypothyroidism, 33 (46.5%) dyslipidemia and 8 (11.27%) were smokers. The results of TC > 240 were found in 53.8% for group HAQ > 1 (26) and in 24.4% for group HAQ ≤ 1 (45) ($p = 0.020$). These groups did not differ as to presence of comorbidities or drug treatment. Triglyceride levels > 200 for the group with CS (42.4%) versus without CS (18.42%) were significant ($p = 0.025$).

Conclusion: An association of increased TC and triglycerides with results of HAQ ≤ 1 and with CS use was noted, reinforcing the importance of screening risk factors associated with cardiovascular disease in RA.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória crônica e de etiologia não esclarecida, associada a disfunção articular progressiva e cuja consequência para os pacientes é limitação funcional para as atividades cotidianas e profissionais. Além disso, a AR pode levar a complicações sistêmicas e mortalidade precoce.¹

A pesquisa farmacológica que envolve a AR evoluiu consideravelmente. O tratamento atual preconiza a introdução de terapêutica agressiva e precoce guiada por índices de atividade da doença. No entanto, o que se tem observado é que alguns pacientes não apresentam resultados efetivos aos tratamentos disponíveis.²

Além disso, a maior gravidade e a mortalidade precoce por doenças cardiovasculares nesses pacientes, quando comparados com a população saudável,³ permanecem um desafio para os médicos.

A literatura atual preconiza a definição de subgrupos de pacientes que apresentam prognósticos e respostas terapêuticas distintas.⁴ Dessa forma, este estudo teve como objetivo caracterizar os pacientes com diagnóstico de AR quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares e identificar possíveis marcadores que apresentem os pacientes com pior prognóstico, em tratamento com ou sem corticosteroides, entre eles: a presença dos autoanticorpos fator reumatoide (FR) IgM, anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPs) e anticorpos antinucleares (ANA); a presença de comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM),

hipo ou hipertireoidismo e dislipidemias e correlacionar esses marcadores com atividade clínica de doença, estado funcional e qualidade de vida.

Material e métodos

Estudo transversal descritivo que avaliou pacientes consecutivos de julho de 2012 a fevereiro de 2013 do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD). Participaram do estudo 71 indivíduos, de ambos os sexos, previamente diagnosticados com AR, que preencheram os critérios de classificação para AR de 1987 do American College of Rheumatology.⁵ Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGD, protocolo número 14136013.0.0000.5160.

Os pacientes foram avaliados clinicamente por reumatologistas que calcularam a atividade de doença com o Diseases Activity Score para 28 articulações (DAS28) e tiveram como parâmetro laboratorial a velocidade de hemossedimentação.⁶

A avaliação clínica incluiu determinação do Índice de Massa Corporal (IMC), a partir da aferição do peso, feita com o paciente vestindo roupas leves e medida da estatura, em balança e estadiômetro (WELMI). Foram considerados hipertensos os pacientes com diagnóstico prévio e em uso de medicamento anti-hipertensivo, bem como os que apresentaram valores de PA alterados na aferição. Posteriormente, o diagnóstico de hipertensão foi confirmado no seguimento

clínico, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão.⁷ Foram considerados diabéticos os pacientes em tratamento para a doença e os que tiveram alteração na taxa glicêmica no resultado do diagnóstico, posteriormente confirmado de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.⁸

Nos testes de determinação de lipídios plasmáticos, foram considerados pacientes com dislipidemia aqueles em uso de medicamento para a condição e/ou em recomendação de medidas dietéticas para a doença, bem como aqueles que tiveram os resultados para dislipidemias confirmados durante o seguimento em, pelo menos, mais uma análise laboratorial.

O estado funcional foi avaliado por meio do Health Assessment Questionnaire (HAQ) simplificado traduzido e validado para a língua portuguesa.⁹ Os parâmetros foram correlacionados com os resultados do HAQ associados ao uso ou não de corticosteroides e os pacientes foram classificados de acordo com o escore em grupos HAQ ≤ 1 (disfunção leve) e > 1 (disfunção moderada e grave) pelo fato de o número de pacientes com disfunção grave, neste estudo, ter sido reduzido.

A qualidade de vida foi analisada por meio do instrumento The Short Form (36) Health Survey (SF36) validado e traduzido para a língua portuguesa.¹⁰

Foram coletados 15 mL de sangue do paciente, no dia da avaliação clínica, para o teste de velocidade de hemossedimentação (VHS) feito pelo método de Westergreen (mm/1^ahora), no mesmo dia da coleta.

Para determinação da glicemia, uma gota de sangue foi depositada na tira reagente do aparelho medidor de glicemia (G-TECH modelo Free1).

Para o teste de anticorpos antinuclear (ANA ou FAN) foram usadas células HEp-2 (Euroimmun, Alemanha), analisadas por imunofluorescência indireta, de acordo com o protocolo proposto pelo fabricante.

O ensaio imunoenzimático (Elisa) foi usado para identificar a presença do antipeptídeo cíclico citrulinado (Anti-CCP-3) (Inova), do fator reumatoide (FR) (Orgentec) e da antivimentina citrulinada mutada (anti-MCV) (Orgentec). Pelo método de eletroquimioluminescência, no aparelho Cobas E411 (Roche Ltda.), com o uso de kits do fabricante do equipamento, foram dosados os hormônios triiodotironina (T3 e T3-livre) e tiroxina (T4-livre e T4).

No aparelho Cobas Integra E400 plus (Roche Ltda.) foram feitas as dosagens de colesterol total e frações com o kit do fabricante.

A presença do fator reumatoide foi avaliada por meio da aglutinação em látex (Wama), como também pelo método de Waaler-Rose para os isótipos IgM, seguindo os protocolos do fabricante.

A análise estatística foi feita com o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.0. Para a caracterização da amostra usou-se estatística descritiva e os dados foram apresentados como média (x) desvio padrão (dp) para as variáveis quantitativas e frequência absoluta (f) e relativa (%) para as variáveis qualitativas. A inferência estatística foi usada para as demais análises. Para comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foi feito o teste t de Student. Caso contrário, foi feito o teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste de Fisher. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes com AR

Dados demográficos e clínicos	
Sexo n (%)	62♂ - 9♀
Idade x (± dp)	53,4 (±10,8)
Tempo de doença x (± dp)	9,9 (±8,4)
Início da doença x (± dp)	43,5 (±11,5)
Tabagismo n (%)	18 (23,35)
IMC x (± dp)	27,63 (±4,61)
HAS n (%)	36 (50,07)
Diabete n (%)	9 (12,68)
Hipotireoidismo n (%)	16 (22,57)
FR positivo n (%)	54 (76,1)
ACPA positivo n (%)	52 (73,2)
FAN positivo n (%)	12 (16,9)
DAS 28 x (± dp)	0,84 (1,53)
HAQ x (± dp)	1,36 (0,90)
SF36 x (± dp)	53,45 (10,75)
CT > 240 n (%)	24 (33,80)
LDL > 160 n (%)	15 (21,12)
Triglicerídeos > 200 n (%)	21 (29,57)
HDL > 35 n (%)	8 (11,26)
CT/HDL n (%)	31 (43,66)

CT, colesterol total; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

Resultados

Foram avaliados 71 indivíduos, de ambos os sexos, previamente diagnosticados com AR. Desses, 62 (87,32%) eram do sexo feminino e nove (12,68%) do masculino, proporção aproximada de 7:1. A idade média dos pacientes foi de 53,4 (± 10,8) anos. O tempo de doença médio foi de 9,9 (± 8,4) anos, mediana de sete e variação de um a 42. O início de doença ocorreu em média aos 43,5 (± 11,5) anos, mediana de 43 e variação de 17 a 73 (mais dados demográficos na [tabela 1](#)).

Dez dos 71 (14,08%) pacientes afirmaram ser tabagistas, enquanto oito de 71 (11,27%) foram tabagistas, totalizando 18/71 (25,35%) pacientes que tiveram contato com tabaco. O soro de 15 desses pacientes foi positivo para os anticorpos antipeptídeos citrulinados (ACPAs). Dos três soros negativos para esses anticorpos, um era de um paciente ex-tabagista e dois de pacientes fumantes.

O IMC médio dos pacientes foi de 27,63 ± 4,61. Cerca de 1/3 dos pacientes (30,98%) estava com peso adequado para altura no período da coleta de dados. Os demais foram distribuídos nas categorias de sobrepeso (28/71, 40%) ou obesidade (21/71, 29,58%).

Quanto à hipertensão arterial sistêmica (HAS), 35/71 (49,29%) dos pacientes apresentaram HAS diagnosticada e faziam uso de medicamento anti-hipertensivo. Durante os exames de triagem 32 (44,44%) apresentaram resultados de medida de pressão arterial elevada. Desses 32 pacientes, dois não tinham diagnóstico prévio de HAS. Foi confirmada HAS em mais um paciente durante o período de execução do estudo, totalizando 36/71 (50,7%) pacientes com HAS diagnosticada.

Quanto ao perfil glicêmico, 7/71 (9,86%) apresentaram diagnóstico prévio de diabetes mellitus (DM). No entanto, 22 (30,98%) pacientes apresentaram glicemia em jejum alterada nos exames de triagem feitos no dia da coleta sanguínea. Desses,

Tabela 2 – Medicamento empregado em pacientes com AR pesquisados (n = 71)

Medicamentos	f (%)
Anti-inflamatórios não esteroides (Aine)	27 (38,03)
Corticosteroides	33 (46,47)
Cloroquina/sulfassalazina	29 (40,84)
MTX	32 (45,07)
Leflunomida	27 (38,03)
MTX + Leflunomida	1 (1,40)
Anti-TNF	34 (47,89)
MTX/Leflunomida + anti-TNF	32 (45,07)
MTX/Leflunomida + anti-TNF ou leflunomida + cloroquina/sulfassalazina	10 (14,84)
MTX, metotrexato; Anti-TNF, antifator de necrose tumoral.	

apenas dois tinham diagnóstico prévio de DM. Posteriormente, foram confirmados diagnóstico de DM em três dos outros 20 pacientes, totalizando 12,68% (9/71) com DM. Desses 22 pacientes, 5 estavam fazendo uso de corticoides, inclusive os 2 pacientes com diagnóstico prévio de DM.

Em relação às doenças da tireoide, 13/71 (18,30%) faziam uso de medicamento para reposição de hormônio tireoidiano, enquanto 2/71 (2,81%) estavam em tratamento para hipertireoidismo. Porém, de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, quatro pacientes mostraram alterações sorológicas compatíveis com hipotireoidismo e somente um já estava em tratamento, totalizando 16/71 (22,53%) pacientes com hipotireoidismo.

A positividade sorológica foi assim caracterizada: 37/71 (52,1%) dos pacientes foram positivos para fator reumatoide (FR) Elisa, sendo 9/71 (12,67%) somente positivos para FR. Pelo método látex, a positividade foi de apenas 28/71 (39,4%), sendo 17 desses pacientes também positivos pelo método de Waaler-Rose. A positividade para o FR foi de 54/71 (76,1%) e foram considerados positivos os pacientes que tiveram os resultados confirmados pelo mesmo método ou que foram positivos por dois métodos diferentes.

Para antipeptídeo C citrulinado (anti-CCP) Elisa, 36/71 (50,70%) pacientes foram positivos, sendo 3/71 (4,22%) positivos somente para anti-CCP. Para vimentina citrulinada mutada (MCV) Elisa, 48/71 (67,60%) pacientes foram positivos, sendo 11/71 (15,49%) positivos somente para anti-MCV. Dessa forma, 52/71 (73,2%) foram positivos para anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs).

A positividade para FR e ACPA foi diagnosticada em 34/71 (47,9%) dos soros.

A pesquisa sorológica do fator antinuclear (FAN) resultou em 12/71 (16,90%) resultados positivos. Nenhum paciente foi positivo exclusivamente para esses anticorpos.

Em relação à associação de positividade para autoanticorpos, 7/71 (9,9%) pacientes foram positivos para todos os anticorpos analisados. O mesmo número foi negativo para o FR e ACPAs.

Quanto aos medicamentos prescritos para tratamento de AR, observamos na [tabela 2](#) que 27/71 (38,03%) e 33/71 (46,47%) dos pacientes foram prescritos para anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides respectivamente. A leflunomida é usada por 27/71 (38,03%) e o metotrexato (MTX) para 32/71 (45,07%) e em 1/71 (1,40%) aplicam-se os dois medicamentos;

34/71 (47,89) estavam com prescrição de medicação biológica (anti-TNF), 32/34 (94,11%) associados com leflunomida ou MTX.

Quanto à dislipidemia, 6/71 (8,45%) dos pacientes tinham diagnóstico prévio. Quatro faziam uso de medicamento (dois tratados com sinvastatina, um com atorvastatina e um com benzafibrato) e dois estavam em tratamento dietético. Somente 1/6 (16,7%) apresentaram taxas lipídicas normais. Entretanto, de acordo com exames de triagem feitos, 33/71 (46,5%) apresentaram algum tipo de dislipidemia ([tabela 3](#)), confirmada em pelo menos um exame, prévio ou posterior, durante o seguimento ambulatorial.

Quanto à atividade da doença determinada por meio do DAS28, foram encontrados 4/71 (5,63%) pacientes em estado de remissão, 5/71 (7,04%) no estado leve, 29/71 (40,84%) em nível moderado e 33/71 (46,47%) em nível grave da atividade da doença.

O SF36 foi o questionário usado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AR. Os resultados indicaram que os valores médios para a Dimensão Saúde Física foi de $34,68 \pm 13,05$ e para Dimensão Saúde Mental $43,33 \pm 15,28$, o que determinou escore médio total do SF36 de $36,68 \pm 13,35$.

Em relação à capacidade funcional dos pacientes (HAQ), os resultados foram de 45/71 (63,38%) com nível leve de deficiência, 21/71 (29,57%) em estado moderado e 5/71 (7,04%) em estado grave. Foi observada significância estatística nas variáveis colesterol total ($p=0,020$), DAS 28 ($p=0,024$) e SF36 dimensão física ($p<0,0001$), mental ($p<0,0001$) e total do SF36 ($p<0,0001$), conforme mostrado na [tabela 3](#). Desses, 37,78% (17/54) estavam fazendo uso de CE no grupo $HAQ > 1$ e 61,54% (16/26) no grupo $HAQ \leq 1$ ($p=0,084$).

Na [tabela 4](#) estão apresentados os resultados da análise dos níveis de colesterol e suas frações em pacientes sem uso de CE em relação ao $HAQ > 1$. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis $CT > 240$ ($p=0,019$), $HAQ \leq 1$ ($5/28 = 21,42\%$) e $HAQ > 1$ ($6/10 = 60\%$) e SF36 ($p=0,013$). Os resultados desses parâmetros bioquímicos dos pacientes em tratamento com CE não foram apresentados porque o tratamento com CEs está associado a maior prevalência de fatores de risco.

Quando comparados os resultados dos níveis lipídicos em pacientes com e sem uso de CE, não foram encontradas diferenças estatísticas em relação ao colesterol total ($p=0,20$) ou SF36 ($p=0,094$), mas sim em relação aos níveis de triglicérides (0,025), conforme dados da [tabela 5](#).

A maior prevalência das doenças cardiovasculares, particularmente da doença coronária, está bem estabelecida na AR. Em relação aos CEs e às dislipidemias, reconhecidamente os CEs aumentam os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides e reduzem o nível do HDL. Dessa forma, neste estudo essas variáveis não foram analisadas em relação aos resultados do $HAQ < 1,0$.

Discussão

A artrite reumatoide é descrita como uma doença que acomete ambos os sexos em proporção de três a quatro mulheres para cada homem.¹¹ Neste estudo a proporção entre sexos na amostra foi de 7:1, o que corrobora resultados encontrados

Tabela 3 – Associação dos parâmetros clínicos e laboratoriais com HAQ

	HAQ ≤ 1 (45)	HAQ > 1 (26)	p
Idade (x ± dp)	52,91 ± 10,62	54,38 ± 11,31	0,47
Tempo de doença (x ± dp)	9,76 ± 7,32	10,31 ± 10,29	0,64
Início de doença (x ± dp)	43,16 ± 11,43	44,08 ± 11,72	0,73
Tabagismo (f)	13 (28,88)	5 (19,23)	0,37
Índice de massa corpórea (x ± dp)	27,22 ± 4,42	28,11 ± 5,84	0,39
Hipertensão arterial sistêmica (f)	22 (48,88)	14 (53,84)	0,63
Diabetes mellitus (f)	6 (13,33)	3 (11,53)	1,00
Hipotireoidismo (f)	13 (28,88)	4 (15,38)	0,084
Corticosteroide (f)	17 (37,77)	16 (61,53)	0,083
Metotrexato (f)	21 (29,57)	11 (24,44)	0,91
Leflunomida (f)	17 (23,94)	10 (22,22)	0,84
Anti-TNF (f)	19 (42,22)	14 (53,84)	0,46
Colesterol total > 240 (f)	11 (24,44)	14 (53,84)	0,020
HDL < 35 (f)	7 (15,55)	1 (3,84)	0,24
LDL > 160 (f)	6 (13,33)	9 (34,61)	0,067
Triglicérides > 200 (f)	10 (22,22)	10 (38,46)	0,17
DAS 28 (x ± dp)	4,48 ± 1,28	5,13 ± 1,42	0,024
SF 36 F (x ± dp)	39,2 ± 12,92	27,12 ± 12,71	< 0,0001
SF36 M (x ± dp)	48,69 ± 9,35	34,19 ± 10,50	< 0,0001
SF 36 T (x ± dp)	42,55 ± 8,13	29,35 ± 7,37	< 0,0001

anti-TNF, antifator de necrose tumoral; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; DAS28, diseases activity score in 28 joints; SF 36 F, short-form health survey (dimensão física); SF 36 M, short-form health survey (dimensão mental); SF 36 T, short-form health survey (escore total).

Tabela 4 – Análise dos níveis de colesterol e suas frações, índice de atividade da doença e qualidade de vida em pacientes sem uso de CE em relação ao HAQ > 1

	HAQ ≤ 1 (28)	HAQ > 1 (10)	p
Colesterol total > 240 (f)	5 (17,86)	6 (60)	0,019
HDL < 35 (f)	5 (17,86)	0 (0)	0,96
LDL > 160 (f)	3 (10,71)	4 (40)	0,60
Triglicérides > 200 (f)	5 (17,86)	2 (20)	0,61
DAS28 (x ± dp)	4,5 ± 1,48	5,29 ± 0,89	0,089
SF36 (x ± dp)	43,39 ± 12,10	31,30 ± 13,81	0,013

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; DAS28, diseases activity score in 28 joints; SF36, short-form health survey.

Tabela 5 – Comparação dos níveis lipídicos em pacientes com e sem uso de CE

	Com CE (n = 33)	Sem CE (n = 38)	p
Colesterol total > 240	12 (36,36)	12 (31,58)	0,20
HDL < 35	3 (9,09)	5 (13,16)	0,44
LDL > 160	7 (21,21)	8 (21,05)	0,61
Triglicérides > 200	14 (42,42)	7 (18,42)	0,025
HAQ	0,98 ± 0,72	0,73 ± 0,61	0,12
DAS28	4,69 ± 1,14	4,74 ± 1,18	0,85
SF36	34,85 ± 12,9	40,21 ± 13,41	0,094

HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; HAQ, health assessment questionnaire; DAS28, diseases activity score in 28 joints; SF26, short-form health survey.

por Boechat et al. (2012),¹² que estudaram 350 pacientes não indígenas no estado do Amazonas, como também reforça os achados de estudos europeus e americanos que obtiveram a proporção de aproximadamente de 7:1.¹³⁻¹⁵

A presença de anticorpos como FR e anti-CCP é importante marcador prognóstico quanto à resposta do tratamento. Neste estudo foi observado que 12/71 (16,90%) dos pacientes eram positivos para o FAN, resultado que difere do estudo japonês cujo resultado foi de 39/104 (37,5%) (p = 0,038)¹⁶ e de um trabalho europeu que mostrou positividade para o FAN de 16/36 (44%) (p = 0,0045).¹⁷ A pesquisa de autoanticorpos anti-MCV mostrou positividade em 48/71 (66,66%) pacientes, resultado semelhante do estudo norueguês feito por Besada et al. (2011), que encontraram positividade em 57/75 (76%),¹⁸ e do estudo europeu de Sghiri et al. (2008), cujo resultado foi de 74,1% de positividade para o anti-MCV nos 170 soros de pacientes com AR.¹⁹ Quanto ao anti-CCP nossos resultados foram semelhantes aos encontrados em estudos feitos em outras regiões do Brasil, como os de Teixeira et al. (2007) e Silva et al. (2006), com resultados de 24/38 (63,15%) e 68/100 (68%), respectivamente.^{20,21} Nossos resultados foram superiores aos resultados do estudo colombiano que apresentou 53/165 (33,1%) dos soros reagentes para o anti-CCP (p = 0,0084).²² Os resultados da positividade do FR têm se mostrado controversos em estudos brasileiros e variam de 49,3% a 91%.^{20,23,24} Em estudo coreano, a incidência de amostras reagentes foi de 209/302 (69,2%),²⁵ positividade significativamente maior do que a encontrada neste estudo, 37/71 (52,11%) (p = 0,0077).

A AR é uma doença associada a menor expectativa de vida quando comparada com a população geral.²⁶ Esse fato é explicado pelo aumento da prevalência, bem como pela maior

evolução de doenças cardiovasculares nesses pacientes.²⁷ Fatores genéticos e fatores de risco clássicos para essas doenças associados à inflamação contribuem para o aumento e a gravidade de doenças cardiovasculares na AR.²⁸

O hábito do tabagismo ou o ex-tabagismo é considerado um dos poucos fatores de risco associado a AR confirmado em estudos epidemiológicos.^{29,30} Esse fator de risco foi identificado em 1/4 dos pacientes deste estudo, o que indica proporção de fumantes maior do que a encontrada por Mikuls et al. (2010),³¹ que identificaram tabagismo em 52/605 (8,52%) pacientes com AR, ($p < 0,0001$).

Quanto ao IMC, resultados de estudo alemão com 551 pacientes que identificou valores de $26,7 \pm 5,1$ corroboram nossos resultados de $27,6 \pm 4,94$. Nossos resultados foram semelhantes aos de Myasoedova et al. (2010),³² que relataram que 3/4 dos pacientes com AR apresentaram IMC acima do índice de normalidade.³³ Além disso, essa proporção de pacientes com sobrepeso e obesidade determinados a partir do IMC, segundo os critérios para população geral, pode estar subestimada, pois tem sido demonstrado que para uma dada quantidade de gordura corporal os pacientes com AR têm dois quilos/m² a menos do que controles normais. Portanto, o IMC para esses pacientes deveria ser definido como 23 e 28 kg/m² para sobrepeso e obesidade, respectivamente.³⁴

Em relação à HAS, os resultados mostraram que 36/71 (50,70%) dos pacientes com AR apresentaram hipertensão arterial sistêmica, o que reforça os achados de Cunha et al., que relataram HAS em 95/228 (41,66%) pacientes com AR.³⁵ Nossos resultados foram semelhantes aos encontrados por Ferraz-Amaro et al. (2013), que demonstraram HAS em 36/101 (35,74%) de pacientes com AR.³⁶

Quanto às doenças da tireóide, 16/71 (22,53%) dos pacientes apresentavam hipotireoidismo e 2/71 (2,82%) apresentavam hipertireoidismo, resultados semelhantes aos de Chan et al. (2001), que encontraram 12/69 (17,4%) casos de hipotireoidismo e 4/69 (5,8%) de hipertireoidismo entre pacientes com AR.³⁷

Em estudo feito por Park et al. (2013), o diabetes foi diagnosticado em 27/302 (8,9%) pacientes,²⁵ enquanto que no estudo de Giuseppe et al. (2013) a doença foi diagnosticada em 4/132 (3%) dos pacientes.³⁸ No presente estudo o diagnóstico foi confirmado em 9/71 (12,67%), semelhantemente aos primeiros achados e significativamente maior do que o segundo ($p = 0,0035$), respectivamente.

Na amostra estudada houve prevalência de pacientes diabéticos, 9/71 (12,67%), quando comparada com o estudo feito no Estado do Amazonas (BR), de 4/142 (3%) ($p = 0,0030$).¹²

Quanto à qualidade de vida, os resultados indicam que poucos pacientes atingiram remissão ou atividade leve de doença, 4 e 5%, respectivamente, embora apenas 5% dos pacientes tenham apresentado HAQ associado com estado funcional grave.

A diminuição da qualidade de vida nos pacientes com menor disfunção física foi avaliada pelo SF 36, que vem se mostrando um instrumento confiável, válido e capaz de medir importantes aspectos clínicos em pacientes com AR. Também tem sido preconizado seu uso no seguimento clínico desses pacientes, pois avalia diferentes domínios, não apenas o físico.³⁹ Neste estudo, além do domínio físico, também

o mental esteve diminuído nos pacientes com escore de HAQ elevado. A saúde mental é importante, pois a depressão está associada à fraca aderência terapêutica e ao aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes.⁴⁰

A presença de dislipidemias de 36/71 (50,70%) mostrou frequência significativamente maior do que a encontrada por Park et al. (2013), em que 58/302 (19,2%) de população coreana com AR apresentava dislipidemia.²⁵

As dislipidemias são um dos mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares e estudos têm demonstrado que elas são mais prevalentes em pacientes com AR do que na população em geral.⁴¹ Em pacientes não tratados com AR, Park et al. (1999) demonstraram que eles apresentam reduções dos níveis de HDL colesterol e que essa alteração está relacionada aos níveis de proteína C reativa.⁴² Em pacientes não tratados, há também redução dos níveis do colesterol total e do LDL.⁴¹ Tem sido descrito que a diminuição da inflamação coincide com aumento dos níveis séricos de lipídeos.^{13,43,44}

Apesar da limitação do presente estudo, por ser transversal, verificamos que os níveis de colesterol total estão associados a maior disfunção física. O uso de corticosteroide foi prevalente entre pacientes com triglicérides aumentados, mas não prevalente entre pacientes com colesterol total elevado. Assim, Ferraz-Amaro et al. (2013) demonstraram que a atividade de uma proteína que transfere éster de colesterol (CEPT) está diminuída em pacientes com AR que estão em tratamento com CE, mas não demonstraram diferença nos níveis de lipídeos entre os pacientes que estavam sob tratamento com corticosteroide e aqueles que não usavam esse tipo de medicamento.³⁶ A função dessa proteína é complexa e sua relação com o risco cardiovascular ainda não está bem definida.

O uso de DMARDs pode também induzir aumento do colesterol total, da fração HDL e dos triglicérides, especialmente o metotrexato, e levar às alterações chamadas de "normalização" de acordo com Saiki (2007).⁴⁵ Em relação ao anti-TNF, a literatura tem demonstrado que há aumento de todas as frações do colesterol, bem como do colesterol total. No entanto, Choy e Sattar (2009) relataram não ser possível uma metanálise, pois os estudos divergem quanto ao tipo de intervenção e o tempo de seguimento clínico.⁴¹

Neste estudo verificamos que os pacientes em tratamento da AR apresentaram níveis de lipídeos considerados de risco para doenças cardiovasculares.⁴⁶ No entanto, não foi encontrada relação entre esses níveis e a atividade de doença avaliada pelo DAS 28, resultado semelhante ao de Navarro-Millán et al. (2013),¹³ que também não encontraram diferença entre pacientes tratados somente com metotrexato com aqueles tratados com terapêutica combinada com anti-TNF. Porém, os autores relataram aumento significativo do colesterol total e todas as frações nos pacientes avaliados.

Os pacientes deste estudo vieram encaminhados da atenção básica e foi observado que, antes do tratamento por especialista, pouco foi acrescentado ao diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doenças da tireóide. Esses achados corroboram dados de Desai et al. (2012) que demonstraram que os médicos da medicina da família são os profissionais que tratavam os fatores de risco para doenças cardiovasculares, e não os reumatologistas.⁴⁷ No entanto, os

médicos generalistas identificavam mais os fatores de risco em população geral e diabéticos do que em população com AR. Nesse sentido, o diagnóstico das dislipidemias vem sendo subestimado, provavelmente porque a associação de AR com risco cardiovascular e alterações lipídicas ainda não está estabelecida na literatura e, portanto, é pouco divulgada entre os médicos generalistas.¹³ Há evidências recentes de que as dislipidemias estão presentes anos antes do aparecimento do quadro clínico da AR.⁴⁸ Park et al. (2013) relataram que polimorfismos associados ao LDL colesterol (rs688 e rs4420638) também estão relacionados com susceptibilidade, severidade e progressão da AR.⁴⁹

Dessa forma, destacamos que o rastreamento de diversos fatores de risco para eventos cardiovasculares indica a necessidade de tratamento farmacológico, mudança de estilos de vida, como também melhor controle da AR, para que esses pacientes possam apresentar melhoria na qualidade de vida e diminuir o risco para complicações sistêmicas.

Conclusão

1) Apesar do arsenal terapêutico aplicado a esses pacientes, poucos conseguiram atingir remissão de doença ou atividade leve. Por outro lado, 5% evoluíram para disfunção grave. 2) É alta a prevalência de dislipidemias subdiagnosticadas nesses pacientes. 3) O tratamento com corticosteroide está associado a maior prevalência de pacientes com hipertrigliceridemia. 4) O aumento do colesterol total está associado a pacientes com maior disfunção física. 5) A qualidade de vida está reduzida em pacientes com maior disfunção física. No entanto, esse fator não está associado ao uso ou não de corticosteroide. 6) O acompanhamento dos pacientes com AR é complexo pelo risco elevado que esses têm de desenvolver doenças cardiovasculares e exige controle não apenas da doença, mas também dos fatores de risco clássicos.

Para estudos futuros, sugere-se estabelecer grupos mais homogêneos para determinar a influência da doença e dos tratamentos medicamentosos usados quanto à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com AR.

Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), por meio do mestrado em ciências da saúde da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da UFGD.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
- Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(9):898-908.
- Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2013;56(2-3):267-86.
- Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:651-75.
- 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.
- Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loet X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-55.
- VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95 1 Suppl:1-51.
- Diabetes SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD. 2009.
- Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(8):1022-4.
- Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Health preferences measures: comparing Brazil SF-6D version with SF-36 derived versions, in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(2):200-6.
- Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995;21(3):589-604.
- Boechat Nde O, Ogusku MM, Boechat AL, Sadahiro A. Interaction between smoking and HLA-DRB1*04 gene is associated with a high cardiovascular risk in Brazilian Amazon patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(8):e41588.
- Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL Jr, Chen L, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430-8.
- Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, Scholmerich J, Leirisalo-Repo M. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):654-62.
- Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):381-8.
- Nishimura S, Nishiya K, Hisakawa N, Chikazawa H, Ookubo S, Nakatani K, et al. Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis. *Acta Med Okayama*. 1996;50(5):261-5.
- Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieude P, Grootenboer-Mignot S, et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):248-53.
- Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):85-8.

19. Sghiri R, Bouagina E, Zaglaoui H, Mestiri H, Harzallah L, Harrabi I, et al. Diagnostic performances of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(12):1125-30.
20. Silva AF, Matos AN, Lima AMS, Lima EF, Correa MICC, Carvalho EM. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and severe rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46:165-73.
21. Teixeira RCA, Gabriel Junior A, de Martino MC, Martins LC, Lopes AC, Tufik S. Markers of endothelial activation and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2007;47:411-7.
22. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez OD, Gomez LF, Pardo AL, Lopez-Guzman S, Arango-Ferreira C, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):71-82.
23. David JM, Mattei RA, Mauad JL, de Almeida LG, Nogueira MA, Menolli PV, et al. Clinical and laboratory features of patients with rheumatoid arthritis diagnosed at rheumatology services in the Brazilian municipality of Cascavel, PR, Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(1):57-65.
24. Corbacho MI, Dapuetto JJ. Assessing the functional status and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):31-43.
25. Park YJ, Yoo SA, Choi S, Yoo HS, Yoon HS, Cho CS, et al. Association of polymorphisms modulating low-density lipoprotein cholesterol with susceptibility, severity, and progression of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(6):798-808.
26. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1989;48(1):7-13.
27. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):607-13.
28. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):450-62.
29. Christensen AF, Lindegaard HM, Junker P. Smoking - A risk factor for rheumatoid arthritis development. *Ugeskr Laeger.* 2008;170(37):2864-9.
30. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Dieude P, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):466-70.
31. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, Levan T, Gould KA, Thiele GM, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3560-8.
32. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1310-4.
33. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(11):1143-50.
34. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Douglas KM, Nevill AM, Jamurtas AZ, et al. Cigarette smoking associates with body weight and muscle mass of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional, observational study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R59.
35. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(3):186-91.
36. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Dopico JA, Diaz-Gonzalez F. Cholesteryl ester transfer protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1040-7.
37. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(3):353-4.
38. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):R56.
39. Ruta DA, Hurst NP, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in British patients with rheumatoid arthritis: reliability, validity and responsiveness of the short form 36-item health survey (SF-36). *Br J Rheumatol.* 1998;37(4):425-36.
40. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1013-9.
41. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):460-9.
42. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, Morrell RW, Leventhal E, Birchmore D, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(2):172-83.
43. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijsbouts AE, den Heijer M, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1503-7.
44. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):446-51.
45. Saiki O, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(10):1997-2004.
46. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):199-219.
47. Desai SS, Myles JD, Kaplan MJ. Suboptimal cardiovascular risk factor identification and management in patients with rheumatoid arthritis: a cohort analysis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):R270.
48. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):184-8.
49. Park JS, Park BL, Kim MO, Heo JS, Jung JS, Bae DJ, et al. Association of single nucleotide polymorphisms on Interleukin 17 receptor A (IL17RA) gene with aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Hum Immunol.* 2013;74(5):598-606.