



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Síndrome metabólica em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide acompanhados em um Hospital Universitário do Nordeste brasileiro



Brenda Maria Gurgel Barreto de Oliveira^a, Marta Maria das Chagas Medeiros^{b,*}, João Victor Medeiros de Cerqueira^c, Raquel Telles de Souza Quixadá^a e Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira^a

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, CE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 29 de janeiro de 2014

Aceito em 29 de maio de 2015

On-line em 12 de agosto de 2015

Palavras-chave:

Síndrome metabólica

Artrite reumatoide

Doenças cardiovasculares

R E S U M O

Introdução: Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm 30 a 60% mais chances de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) do que a população geral. A síndrome metabólica (SM), definida por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, confere maior risco de DCV e diabete. A associação da SM com AR ainda não está totalmente esclarecida e sua prevalência varia de 19 a 63% entre os estudos.

Objetivos: Avaliar a prevalência de SM numa população de pacientes com AR acompanhada num hospital do Nordeste brasileiro e analisar associações de fatores demográficos e clínicos com SM.

Métodos: Pacientes ambulatoriais com AR foram transversalmente avaliados com relação a dados demográficos, clínicos, laboratoriais e antropométricos. Os critérios para definir SM foram os adotados pelo NCEPIII (2005) e IDF (2006).

Resultados: Foram estudados 110 pacientes com AR, 97,3% mulheres com média de 55,5 anos (DP = 12,9) e duração da doença de 11,2 anos (DP = 7,3). As prevalências de SM do NCEPIII (2005) e IDF (2005) foram, respectivamente, 50% e 53,4%. Idade avançada ($57,9 \pm 11,9$ versus $52,9 \pm 13,5$; $p = 0,04$) e carga tabágica > 20 maços ano (29% versus 9%; $p = 0,008$) estiveram associadas com SM. Os principais componentes da SM foram obesidade abdominal (98,1%), hipertensão arterial (80%) e HDL baixo (72,2%).

Conclusões: Pacientes com AR de um serviço terciário do Nordeste brasileiro apresentaram alta prevalência de SM. Chama atenção a quase totalidade dos pacientes com SM e obesidade abdominal, o que traz implicações práticas importantes. Além dos componentes de SM, idade e tabagismo se mostrarem associados com SM.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: mmcmedeiros@hotmail.com (M.M.C. Medeiros).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.05.003>

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

Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil

A B S T R A C T

Keywords:

Metabolic syndrome
Rheumatoid arthritis
Cardiovascular diseases

Introduction: Patients with rheumatoid arthritis (RA) are 30-60% more likely to develop cardiovascular disease (CV) than the general population. Metabolic syndrome (MS), defined by a number of cardiovascular risk factors, confers a greater risk of CV disease and diabetes. The association of MS with RA is not yet fully understood and its prevalence varies from 19-63% across studies.

Objectives: To assess the prevalence of MS in a population of RA patients followed in a hospital in Northeastern Brazil and analyze associations of demographic and clinical factors with MS.

Methods: Outpatients with RA were evaluated in a cross-sectional study regarding demographic, clinical, laboratory and anthropometric data. The criteria for defining MS were those adopted by NCEP III (2005) and IDF (2006).

Results: 110 patients with RA were studied; 97.3% were female, with a mean age of 55.5 years (SD = 12.9) and duration of illness of 11.2 years (SD = 7.3). The MS prevalence from NCEP III (2005) and IDF (2005) were, respectively, 50% and 53.4%. Advanced age (57.9 ± 11.9 versus 52.9 ± 13.5 ; $p = 0.04$) and smoking load > 20 packs/year (29% versus 9%, $p = 0.008$) were associated with MS. The major components of the metabolic syndrome were abdominal obesity (98.1%), hypertension (80%) and low HDL cholesterol (72.2%).

Conclusions: RA patients in a tertiary center in Northeastern Brazil showed high prevalence of MS. It is worth noting that almost all patients had MS and abdominal obesity, which has important practical implications. In addition to the components of MS, age and smoking were associated with this syndrome.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune e crônica que acomete preferencialmente articulações periféricas. Estudos epidemiológicos recentes têm sugerido que AR é fator de risco independente para doenças cardiovasculares com 30 a 60% mais chance de desenvolvê-las e essas doenças se configuram como a mais importante causa de morbimortalidade em pacientes com AR.^{1,2} A explicação mais provável para esse fato é o processo de disfunção endotelial e aterosclerose acelerada que ocorre nesses pacientes secundário a inflamação crônica e também a maior prevalência de fatores tradicionais de risco cardiovascular. A presença de síndrome metabólica (SM), também conhecida como síndrome de resistência a insulina, caracterizada pela combinação de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão, obesidade, glicemia elevada, resistência a insulina (RI) e dislipidemia, confere morbidade cardiovascular maior do que a soma dos riscos associados a cada componente individual.³

Sua etiologia ainda permanece indefinida, mas estudos apontam a RI como a principal mediadora na fisiopatologia da SM. Múltiplas vias metabólicas têm sido propostas para ligar RI e hiperinsulinemia compensatória aos outros fatores de risco metabólicos.^{4,5} Embora o papel da SM como preditora de risco cardiovascular tenha sido muito debatido, uma metanálise de 2010 que envolveu mais de 950 mil pacientes concluiu que a SM aumenta duas vezes o risco de DCV e

1,5 vez a mortalidade geral, além de aumento de cinco vezes o risco para diabetes mellitus tipo 2.⁶ A SM e a RI também têm sido associadas com várias outras doenças, como esteatose, fibrose e cirrose hepática,⁷ síndrome dos ovários policísticos,⁸ colelitíase,⁹ apneia do sono,¹⁰ doença renal crônica¹¹ e gota.¹²

A prevalência de SM nos pacientes com AR varia de 14% a 63%.¹³⁻²⁹ Alguns estudos transversais controlados demonstraram prevalência maior nos pacientes do que nos controles,^{16,22,25,26,28} mas outros estudos não encontraram diferenças.^{14,15,20,24,27} Fatores epidemiológicos e metodológicos podem justificar resultados tão diferentes, como características da população estudada, procedência dos pacientes, critérios adotados para definição de SM, delineamento do estudo. No entanto, evidências de aterosclerose acelerada em pacientes com AR relacionada a atividade inflamatória sistêmica, somadas a alta prevalência de fatores de risco tradicionais cardiovasculares nesses pacientes, favorecem o risco aumentado de SM nos pacientes com AR.^{1,3,6,13-16} A abordagem dos fatores de risco cardiovasculares e da SM nos pacientes com AR é tão importante que a Sociedade Brasileira de Reumatologia propôs em 2012 um consenso sobre o manejo de comorbidades em pacientes com AR que incluiu a identificação precoce e o tratamento adequado da SM, além de outros fatores de risco cardiovascular em todo paciente com diagnóstico de AR.³⁰

O objetivo principal deste estudo foi determinar a prevalência de SM numa população de pacientes com AR acompanhada num hospital universitário do Nordeste brasileiro, bem como

analisar associações de fatores demográficos e clínicos com a presença de SM.

Pacientes e métodos

Pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR 1988³¹ acompanhados ambulatorialmente no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará foram sequencialmente convidados a participar do estudo. Presença de outras doenças autoimunes, exceto síndrome de Sjogren secundária, foi excluída. O estudo começou em janeiro de 2013 e terminou em dezembro de 2013 e a coleta dos dados foi feita no mesmo período de forma transversal. Foram estudados 110 pacientes. Dados demográficos (sexo, idade, raça, nível de escolaridade) e clínicos relacionados a AR (tempo de doença desde diagnóstico, presença de manifestações extra-articulares, fator reumatoide, *cyclic citrullinated peptide antibody* [anti CCP], medicamentos usados, erosões ósseas justas articulares) e presença de fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, cardiopatia, tabagismo) foram coletados de registros dos prontuários médicos. Tendo em vista que dados acerca de tabagismo muitas vezes não são registrados de forma adequada nos prontuários, perguntou-se diretamente ao paciente, no dia da avaliação, acerca de fumo: nunca fumou, fumou, fumo atual, número de cigarros/dia e tempo de fumo. Considerou-se fumante o paciente que tivesse fumado ou ainda fumasse por, pelo menos, seis meses qualquer quantidade de cigarro. A carga tabágica em maços/ano foi calculada da seguinte forma: número de cigarros fumados durante o dia/20 X número de anos fumados. Foi considerado tabagismo pesado carga tabágica > 20 maços/ano.³² Informações acerca da dose e duração do uso de prednisona foram também retiradas do prontuário e categorizadas da seguinte forma: não exposição ou exposição muito baixa: uso diário de prednisona < 7,5 mg por < 3 meses; exposição baixa: uso de prednisona < 7,5 mg/dia por > 6 meses; exposição média: uso diário de prednisona ≥ 7,5 mg até 30 mg por > 6 meses. Foram classificados como sedentários os pacientes que não faziam atividade física regular ou faziam atividade física esporádica (< 150 minutos de atividade/semana).

Durante o exame físico, foi avaliada presença de deformidades articulares (reversíveis ou irreversíveis) e feita contagem de juntas dolorosas e edemaciadas (28 articulações). Medidas da pressão arterial, peso, altura e circunferência abdominal foram determinadas no dia da consulta. A circunferência abdominal foi medida em centímetros com fita métrica no ponto médio entre a última costela torácica anterior e a crista ilíaca anterior. O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado com a fórmula peso/(altura)². A atividade da doença foi medida pelo Disease Activity Score 28 (DAS28)³³ também no dia da avaliação, sempre com o VHS recente. A capacidade funcional foi avaliada com o Health Assessment Questionnaire (HAQ),³⁴ com escore de 0 a 3, 0 nenhum prejuízo da função física e 3 completa incapacidade física. Dados laboratoriais recentes (hemograma, velocidade de hemossedimentação [VHS], proteína C reativa [PCR], glicemia de jejum, colesterol total, *high-density lipoprotein* [HDL],

colesterol, triglicérides, creatinina e ureia) também foram avaliados.

Crítérios para síndrome metabólica

Existem cinco definições para SM. Todas incluem dosagens de HDL colesterol, triglicérides, glicemia de jejum, mensuração da pressão arterial e circunferência abdominal; e três incluem o critério de RI. Elas diferem também com relação aos pontos de corte nos níveis de glicemia, HDL, triglicérides, pressão arterial e medida da circunferência abdominal. As definições mais amplamente usadas são as do Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)³⁵ e da International Diabetes Federation (IDF)³⁶ e, por isso, usamos essas duas definições atualizadas em 2005 e 2006, respectivamente, para o cálculo apenas da prevalência. Para comparação dos fatores demográficos e clínicos entre o grupo de pacientes com AR e SM versus pacientes com AR e sem SM, usamos a taxa de SM calculada pelo NCEP ATP III.

Os critérios do NCEP ATP III (2005) são os seguintes: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou uso de drogas hipoglicemiantes, HDL < 40 mg/dL (homens) e < 50 mg/dL (mulheres) ou uso de drogas para HDL baixo, triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de drogas para triglicérides elevados, circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres) e pressão arterial ≥ 130/85 mmHg ou uso de drogas anti-hipertensivas. Para considerar SM o paciente deve preencher três dos cinco critérios. Os critérios para considerar SM de acordo com a IDF são: presença obrigatória de circunferência abdominal ≥ 94 cm (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres) e, pelo menos, dois dos outros quatro critérios acima descritos.

A análise estatística foi feita com o *software* Stata versão 9.0. Para análise descritiva das características gerais da amostra estudada foram calculadas proporções e médias ± desvios padrões (DP). Teste t de Student para amostras independentes foi usado para comparação de médias entre os grupos e o teste de qui-quadrado para comparação de proporções. O nível de significância estatística de 5% (p < 0,05) foi usado em todos os testes estatísticos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)-Universidade Federal do Ceará (Protocolo no. 086.08.11).

Resultados

As características gerais dos 110 pacientes estudados são apresentadas na [tabela 1](#). A média de idade foi de 55,5 anos ± 12,9, a maioria era do sexo feminino (107 mulheres e três homens), com baixo nível escolar (73,4%) e etnia branca/parda (53,2%). A média da duração da doença foi de 11,2 anos ± 7,3. A positividade do fator reumatoide foi de 84% e do anti-CCP foi de 83,3% (10 reagentes de 12 pacientes). Raios X de mãos e pés só foram obtidos de 55 pacientes da amostra e 19 apresentaram erosões articulares (34,5%). Mais de 90% dos pacientes usavam prednisona oral continuamente, dose média de 5,06 ± 2,20 mg/dia. Das drogas sintéticas modificadoras da doença a mais usada foi o metotrexato (95,5%) seguido pela leflunomida (71,2%). Drogas anti-TNF-alfa foram usadas por 31,8% dos pacientes. Atividade da doença avaliada pelo DAS28 no momento da

Tabela 1 – Características dos pacientes com artrite reumatoide acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC (n = 110)

Característica	
Sexo feminino (%)	97,3
Idade (média ± DP)	55,5 ± 12,9
Estado civil (%)	
Solteira	33,3
Casada	50,9
Separada/viúva	15,8
Nível escolar (%)	
Analfabeto/alfabetizado	33,0
Fundamental	40,4
Médio	22,9
Superior	3,7
Cor da pele (%)	
Branca	22,4
Parda	30,8
Morena	40,2
Negra	6,6
Tempo de doença anos (média ± DP)	11,2 ± 7,3
Fator reumatoide positivo (%)	84,0
Anti-CCP (%)	83,3 (10/12)
Presença de manifestações extra-articulares (%)	11,8
Deformidades irreversíveis (%)	35,3
Erosões ósseas nos raios X mãos e/ou pés (%)	34,5 (19/55)
Uso atual de prednisona oral (%)	90,9
Dose atual de prednisona mg/dia (média ± DP)	5,06 ± 2,23
Drogas modificadoras da doença usadas (%)	
Cloroquina	59,1
Metotrexato	95,5
Sulfasalazina	15,5
Leflunomida	71,2
Anti-TNF (infiximabe, adalimumabe e/ou etarnecepte)	31,8
Abatacepte	0,9
Rituximabe	1,8
Número de drogas sintéticas modificadoras da doença (média ± DP)	2,4 ± 0,9
Número de drogas biológicas modificadoras da doença (média ± DP)	0,3 ± 0,6
Health Assessment Questionnaire (HAQ) (média ± DP)	0,97 ± 0,69
Disease Activity Score 28 (DAS28) (média ± DP)	3,97 ± 1,38
Menopausa (%)	78
Prevalência de síndrome metabólica (%)	
NCEP ATPIII	50,0
IDF	53,4
Hipertensão arterial (%)	56,3
Triglicérides > 150 mg/dL (%)	38,3
HDL baixo (<50 mg/dL em homens e < 40 mg/dL em mulheres) (%)	47,2
Diabetes mellitus (%)	12,7
Obesidade abdominal (%)	75,4
Tabagismo (%)	44,0
Carga tabágica > 20 maços-ano (%)	19,1
Sedentarismo (%)	53,6

NCEP ATPIII 2005, Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program; IDF 2005, International Diabetes Federation.

avaliação foi de $3,97 \pm 1,38$ e a capacidade funcional avaliada pelo HAQ foi de $0,97 \pm 0,69$.

As prevalências da SM foram de 50% e 53,4%, pela definição do NCEP ATP III e IDF, respectivamente. Quando características demográficas e clínicas dos pacientes com SM e sem SM foram comparadas (de acordo com os critérios do NCEP ATP III), somente idade apresentou diferença estatisticamente significativa, com maior idade no grupo com SM (57,9 versus 52,9 anos; $p = 0,04$). Os fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, HDL baixo, triglicérides elevados, intolerância a glicose ou diabetes mellitus, adiposidade abdominal, obesidade, carga tabágica > 20 maços-ano) foram mais frequentes nos pacientes com SM. Os marcadores inflamatórios não foram diferentes estatisticamente (tabela 2). Não foi encontrada relação entre a exposição à prednisona oral e a presença de SM (tabela 3).

Os componentes mais frequentes para definição de SM foram a adiposidade abdominal (98,1%), hipertensão arterial (80%) e HDL baixo (72,2%). Hipertrigliceridemia e intolerância a glicose/diabetes mellitus foram presentes em 59,2% e 46,3%, respectivamente (tabela 4).

Discussão

Embora vários estudos sobre prevalência de SM na AR já tenham sido feitos mundialmente, a frequência encontrada varia de 14% a 63% entre as várias populações estudadas, nem sempre é maior do que nos controles e a associação dos fatores relacionados a artrite reumatoide (atividade clínica da doença, marcadores inflamatórios, gravidade da doença, terapêutica) com SM também varia muito na literatura.^{14-16,18,23-27,29} Uma frequente explicação para essas discrepâncias é o uso de diferentes critérios para classificação de SM. No entanto, quando se observam estudos que usam os mesmos critérios, ainda assim as taxas de prevalência variam muito (tabela 5). Portanto, é provável que outros fatores relacionados com as características da população estudada, incluindo fatores genéticos, étnicos, culturais, demográficos, socioeconômicos e clínicos, influenciem também as taxas de prevalência. Assim, estudos em diferentes populações são importantes para se tentar detectar fatores mais associados com SM específicos daquela população e, a partir daí, tentar interferir nesses fatores, além de oferecer informações para se compreender a relação fisiopatológica entre os diferentes componentes e outros fatores de risco cardiovascular.

Os pacientes estudados no presente estudo foram do sexo feminino na grande maioria, com média de 55,5 anos, baixo nível socioeconômico, longo tempo de doença, atividade moderada da doença, a grande maioria em uso crônico de baixas doses de prednisona, uso de metotrexato e/ou leflunomida e 1/3 com uso de anti-TNF-alfa. A prevalência de SM foi de 50% quando usada a definição do NCEP III (2005) e de 53,4% pela definição da IDF (2006). Todas as duas definições exigem a presença de três dos cinco critérios, mas a principal diferença é que a IDF exige obesidade (circunferência abdominal ≥ 94 cm em homens e ≥ 80 cm em mulheres) como um dos três critérios e o ponto de corte para se considerar obesidade é menor do que o adotado na definição do NCEP III (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres); os outros quatro critérios são

Tabela 2 – Características dos pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC com síndrome metabólica (NCEP III) e sem síndrome metabólica

	Síndrome metabólica (+) (n = 55)	Síndrome metabólica (-) (n = 55)	p
<i>Demográficas</i>			
Sexo feminino (%)	100,0	94,5	0,07
Idade (média ± DP)	57,9 ± 11,9	52,9 ± 13,5	0,04
Etnia branca/parda (%)	52,7	56,4	0,82
Nível escolar ≥ Médio (%)	25,5	27,3	0,83
<i>Características da doença</i>			
Tempo doença, anos (média ± DP)	11,8 ± 7,2	10,5 ± 7,4	0,34
Fator reumatoide (%)	84,9	83,0	0,79
Manifestações extra-articulares (%)	9,0	14,5	0,30
Número de DMARDs (média ± DP)	2,3 ± 0,8	2,5 ± 0,9	0,53
Dose atual de prednisona mg/dia (média ± DP)	5,3 ± 2,1	4,8 ± 2,2	0,33
Uso de metotrexato (%)	94,5	96,3	0,64
Deformidades irreversíveis (%)	35,2	24,5	0,22
Erosões radiológicas (%)	37,9	30,7	0,57
HAQ (média ± DP)	1,07 ± 0,72	0,88 ± 0,65	0,17
DAS 28 (média ± DP)	3,89 ± 1,38	4,05 ± 1,39	0,64
<i>Fatores de risco cardiovascular</i>			
Carga tabágica > 20 maços/ano (%)	29,0	9,0	0,008
Hipertensão arterial (%)	80,0	32,7	0,0001
HDL baixo (%)	72,2	21,1	0,0001
Triglicérides > 150 mg/dL (%)	59,2	16,9	0,0001
Diabetes mellitus/intolerância à glicose (%)	46,3	16,7	0,001
Adiposidade abdominal (%)	98,1	52,7	0,0001
IMC ≥ 30 Kg/m ² (%)	56,3	20	0,0001
Sedentarismo (%)	56,4	50,9	0,56
Menopausa (%)	83,3	72,0	0,09
<i>Marcadores inflamatórios</i>			
PCR (mg/dL)(média ± DP)	0,95 ± 1,3	0,87 ± 0,85	0,69
VHS (média ± DP)	28,4 ± 20,5	30,9 ± 22,7	0,54

DMARDs, drogas modificadoras da artrite reumatoide; IMC, índice de massa corpórea; HAQ, Health Assessment Questionnaire; DAS28, Disease Activity Score; VHS, velocidade de hemossedimentação.

os mesmos. Por esse motivo a taxa de SM pela definição da IDF quase sempre é um pouco mais elevada do que pelo NCEPIII de 2005. Com relação aos fatores demográficos e clínicos, apenas idade mais elevada esteve associada a SM no presente estudo. Não encontramos associação com duração da doença, uso de glicocorticoides, capacidade funcional e atividade da doença. O que chamou muita atenção foi a alta frequência de obesidade abdominal nos pacientes com SM (98,1%) e a associação de carga tabágica elevada com SM.

A prevalência de SM no nosso estudo encontra-se entre as maiores já registradas em todos os trabalhos (tabela 5).

Na comparação somente d3 estudos que usaram a definição do NCEPIII, as prevalências de SM na AR entre as várias populações internacionais variaram de 19% a 55,5%. Considerando ainda apenas os estudos que usaram grupo controle, alguns não encontraram relação de SM com AR,^{14,15,20,24} outros encontraram que a SM estava aumentada^{16,22,25,26,28} e dois evidenciaram taxas maiores nos controles do que nos pacientes com AR.^{21,29} O estudo de La Montagna et al. (2007)¹⁵ feito na Universidade de Nápoles, Itália, com 45 pacientes e 48 controles (pacientes com dor miofascial, síndrome do túnel do carpo e periartrite ombro) encontrou taxa de SM na AR próxima à nossa (55,5%). Os pacientes apresentavam características demográficas e clínicas semelhantes aos pacientes

Tabela 3 – Exposição ao corticoide (prednisona) oral nos pacientes com artrite reumatoide com síndrome metabólica (NCEP III) e sem síndrome metabólica acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC

Dose corticoide	Pacientes com síndrome metabólica (n/%)	Pacientes sem síndrome metabólica (n/%)
Não exposição ou muito baixa exposição	4 (7,27%)	7 (12,96%)
Baixa exposição	44 (80%)	42 (77,78%)
Média exposição	7 (12,73%)	5 (9,26%)

Tabela 4 – Parâmetros presentes no diagnóstico de síndrome metabólica (NCEP III) dos pacientes com artrite reumatoide acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC

Componente presente na síndrome metabólica	Percentual (%)
Hipertensão arterial	80,0
Adiposidade abdominal	98,1
HDL baixo	72,2
Triglicérides aumentado	59,2
Glicemia jejum ≥ 100 mg/dL e/ou DM	46,3

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

Autor, ano	Tipo estudo	Número de pacientes com AR/controles	Idade (média ± DP ou mediana, IQR)	Tempo de doença, anos (média ± DP ou mediana, IQR)	Prevalência de síndrome metabólica na AR (%)
Deissein et al., 2006	transversal	74	55,8 (53,2-58,3)	12,8 (12,3-15,2)	19% (NCEPIII 2005) 14% (OMS)
Karvounaris et al., 2007	caso-controle	200/400	63 ± 11	9,3 ± 8,8	44% (NCEPIII 2001)
La Montagna et al., 2007	caso-controle	45/48	53,8 ± 11,6	12,6 ± 8,2	55,5% (NCEPIII 2005)
Chung et al., 2008	caso-controle	154/85	59 (52-67)	20 (14-24)	42% (NCEPIII 2001) 42% (OMS)
Zonana-Nacach et al., 2008	transversal	107	48 ± 12	11,2 ± 9,3	18,7% (NCEPIII 2001)
Toms et al., 2009	transversal	400	63,0 (55,4-69,2)	10 (4-18)	40,1% (NCEPIII 2005) 45,3% (IDF) 19,4% (OMS)
Elkan et al., 2009	transversal	80	61,4 ± 12	6 (2-15)	20% (mulheres) (IDF) 63% (homens) (IDF)
Giles et al., 2010	caso-controle	131/121	61 ± 9	9 (5-17)	36% (NCEPIII 2005)
Sahebari et al., 2011	caso-controle	120/500	45,5 ± 13	5,5 ± 5,2	30,8% (IDF) 45,2% (NCEPIII 2001)
Crowson et al., 2011	caso-controle	232/1241	58,8 ± 12,8	7 (4,1-12,8)	33% (NCEPIII 2005)
Mok et al., 2011	transversal	699	53,3 ± 12	5,3 ± 5,4	20% (NCEPIII 2005)
Karimi et al., 2011	caso-controle	92/96	48,3 ± 14,6	8 (5-14)	27,2% (NCEPIII 2001) 19,6% (OMS)
Da Cunha et al., 2012	caso-controle	283/226	56,8 ± 12,3	11,1 (4,9-16)	39% (NCEPIII 2005)
Karakoc et al., 2012	caso-controle	54/52	49,7 ± 11,1	7,6	42,6% (NCEPIII 2005)
Lee et al., 2013	caso-controle	84/109	50,6 ± 11,3	3,5 (2,0-6,3)	19% (NCEPIII 2005)
Rostom et al., 2013	caso-controle	120/100	49 ± 12	7,8	32,4% (NCEPIII 2005) 48,6% (IDF) 20% (OMS)
Salinas et al., 2013	caso-controle	409/624	55,5 ± 13,2	8 (4-15)	30% (NCEPIII 2005) 35% (IDF)
Medeiros et al., 2014 ^a	transversal	110	57,9 ± 11,9	11,8 ± 7,2	50% (NCEPIII 2005) 53,4% (IDF)

IQR, interquartile range.
^a Presente estudo.

do nosso estudo com relação a idade, tempo de doença, sexo e dose atual de glicocorticoide. No entanto, os autores também encontraram alta prevalência de SM nos controles (45,8%), sem diferença estatística entre os dois grupos. Embora não tivéssemos estudado um grupo controle, revisão sistemática publicada muito recentemente (2013) sobre prevalência de SM na população adulta do Brasil incluiu 10 estudos feitos em diversas regiões brasileiras e mostrou taxa média de SM de 29,6%.³⁷ O único estudo feito no Nordeste do Brasil foi em amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos com de 25 a 87 anos, numa cidade no semiárido da Bahia, onde foi encontrada uma taxa ajustada por idade de 24,8% com a definição do NCEPIII de 2001 (ponto de corte de glicemia > 110 mg/dL, em vez de 100 mg/dL do NCEPIII 2005). La Montagna et al.¹⁵ encontraram maior prevalência de RI (88,9% versus 6,2%) e mais aterosclerose subclínica (avaliada pela medida da espessura da parede íntima e média da artéria carótida comum por ultrassom) nos pacientes com AR. O estudo de Karvounaris et al.¹⁴ feito na Grécia, com 200 pacientes com AR e um grupo controle composto de indivíduos sem AR ou outras doenças inflamatórias crônicas, encontrou taxa de SM (NCEPIII 2001) de 44% nos pacientes e 41% nos controles, também sem diferença estatística. Fato interessante observado nesse estudo foi a proporção muito maior de controles com obesidade abdominal (83% dos controles

versus 71% dos pacientes) e hipertensão arterial (77,5% dos controles versus 66% dos pacientes), características que podem estar relacionadas com hábitos alimentares dessa população. Glicocorticoide era usado por menos de 30% dos pacientes e anti-TNF-alfa por cerca de 40%. O pouco uso de glicocorticoide e a taxa considerável de uso de biológico podem ter contribuído para achatar a taxa de SM entre os pacientes e aproximá-los dos controles. Têm-se documentado efeitos favoráveis dos anti-TNF-alfa na RI em pacientes com AR.^{38,39} Com relação aos corticosteroides, tanto dose cumulativa quanto uso crônico de corticoide estiveram relacionados com RI e aterosclerose subclínica no estudo italiano e os autores acreditam que a exposição ao glicocorticoide possa ser o fator desencadeante da RI e aterosclerose. No nosso estudo, não encontramos associação da exposição ao glicocorticoide oral com SM, mas RI e aterosclerose subclínica são alterações mais precoces do que SM; além do mais, mais de 90% da nossa amostra de pacientes com AR fazia uso contínuo de baixas doses de prednisona, o que dificulta a demonstração de diferença estatisticamente significativa entre os grupos, caso existisse de fato. Outros estudos demonstraram também que uso contínuo de corticoide é preditor independente para RI e SM em pacientes com AR,^{13,28} enquanto outros autores não encontraram essa associação.¹⁸ Parece que glicocorticosteroides em curto prazo, pelo efeito anti-inflamatório

sistêmico, poderia melhorar a RI,^{40,41} mas os efeitos colaterais de longo prazo (dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão, RI e obesidade abdominal) poderiam coletivamente contribuir para aumento da RI, desenvolvimento de SM e aterosclerose.

Estudo americano com 131 pacientes e 121 controles sem AR mostrou taxas de SM de 36% na AR e 27% nos controles, sem diferença estatisticamente significativa.²⁰ Embora os valores de IMC e de circunferência abdominal foram semelhantes entre os grupos, a quantificação de gordura visceral por TC do abdômen foi maior nos pacientes do sexo masculino do que nos controles masculinos, enquanto gordura subcutânea foi maior nos pacientes do sexo feminino do que nos controles femininos. Além do mais, os autores encontraram maior associação de gordura visceral com fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com AR de ambos os sexos do que nos controles, mesmo com valores de circunferência abdominal semelhantes. Isso traz implicações práticas importantes, pois medidas para se reduzir gordura visceral (perda de peso) parecem ser mais impactantes no sentido de se diminuir riscos cardiovasculares em pacientes com AR do que na população em geral. No nosso estudo, o componente mais frequente da SM foi obesidade abdominal, encontrada na quase totalidade dos pacientes (98,1%), e $IMC \geq 30Kg/m^2$, que indica obesidade corporal, foi encontrado também em mais da metade dos pacientes com SM. Esses dois achados caracterizam uma população de pacientes com excesso de peso, que pode ser secundária aos hábitos alimentares à base de carboidratos característicos da população nordestina, sedentarismo (mais da metade dos pacientes da amostra) e uso crônico de glicocorticoide (90,9%). Orientação nutricional, atividade física adequada e uso mais racional de glicocorticoides podem contribuir para se diminuir o risco cardiovascular nos pacientes com AR.

Outro estudo que não encontrou aumento de prevalência da SM na AR foi feito no Irã com 92 pacientes com AR, todas do sexo feminino, e 96 mulheres saudáveis, com taxas de 27,2% nas pacientes e 35,4% nos controles.²⁴ A média de idade das pacientes ($48,3 \pm 14,6$ anos) e a duração da doença (mediana: oito anos) foram menores do que no nosso estudo. Um dado interessante desse estudo é que mais de 90% dos pacientes usavam hidroxicloroquina. Estudo multicêntrico feito na Argentina e publicado bem recentemente (2013) avaliou 409 pacientes com AR e 624 controles e encontrou efeito protetor da hidroxicloroquina na SM.²⁹ Nesse estudo o grupo controle foi composto de pacientes sem AR e com diagnóstico de outras doenças reumáticas: osteoartrite, lombalgia, fibromialgia. A prevalência de SM pelo NCEPIII (2005) foi de 30% e 39% nos pacientes e controles, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa. Talvez as características dos pacientes do grupo controle tenham elevado a taxa de SM nesse grupo e a aproximado da dos pacientes com AR. Os outros únicos fatores associados com SM nesse estudo foram idade e positividade para fator reumatoide e anti-CCP. A menor prevalência de SM tanto na AR quanto nos controles (19% e 15,6%) foi do estudo de Lee et al. (2013)²⁷ da Coreia, com 84 casos e 109 controles saudáveis, todos do sexo feminino. Os pacientes apresentavam doença mais precoce (mediana: 3,5 anos) e menor idade ($50,6 \text{ anos} \pm 11,3$). Além desses fatores demográficos, características genéticas, culturais e

relacionadas aos hábitos alimentares específicas dessa população podem ter contribuído para menor taxa de SM. A proporção de obesidade abdominal (29,8%) e hipertensão arterial (44%) nos pacientes com AR foi menor do que no nosso estudo.

O primeiro estudo que demonstrou aumento da SM na AR foi feito na Universidade de Tennessee, EUA, publicado em 2008 com 154 pacientes e 85 controles (sem doença inflamatória crônica).¹⁶ Com a definição do NCEPIII de 2001, 42% dos pacientes com AR de longa duração (mediana: 20 anos), 30% dos pacientes com AR precoce (mediana: dois anos) e 22% dos controles apresentaram SM. Na comparação com o presente estudo, uma proporção maior de pacientes do sexo masculino foi incluída nesse estudo (27% versus 2,7%), o nível de escolaridade era mais alto e havia mais pacientes de etnia branca (90% versus 22,4%). Esses fatores podem explicar, em parte, uma taxa de SM um pouco menor do que a encontrada por nós. Também nesse estudo, os autores demonstraram efeito protetor da hidroxicloroquina. Em 2011 foi publicado outro estudo americano de Crowson et al.²² com 232 casos e 1.241 controles (pacientes sem AR) que mostrou taxa de SM de 33% e 25%, respectivamente. Os autores acreditam que a exclusão do estudo de pacientes com doença cardiovascular prévia possa ter diminuído a prevalência real de SM nos pacientes. Outros dois estudos feitos na Turquia²⁶ e no Marrocos²⁸ mostraram prevalências de 42,6% e 32,4%, respectivamente, com diferenças estatisticamente significativas com relação aos controles. Nos dois estudos, os pacientes apresentavam menor idade e menor tempo de doença do que nossos pacientes. VHS elevado e uso de glicocorticoide foram associados com SM no estudo marroquino.

Um estudo brasileiro publicado recentemente (2012) desenvolvido em Porto Alegre por Cunha et al. incluiu 283 pacientes com AR e 226 controles saudáveis e encontrou uma taxa de SM maior nos pacientes do que nos controles (39% versus 19,5%).²⁵ A média de idade e da duração da doença foi similar à do nosso estudo, mas a proporção de pacientes do sexo masculino foi maior no estudo de Cunha (17,7% versus 2,7%). Casos e controles tinham prevalências similares de obesidade. Nos pacientes com AR, a SM foi associada com idade mais avançada, nível educacional mais baixo, atividade da doença e pior escore do HAQ. Idade mais avançada tem sido associada com a presença de SM em vários estudos, como também no nosso estudo. Uma provável explicação para esse fato é a maior chance de desenvolvimento de fatores relacionados à SM com a progressão da idade. Duração da doença, presença de fator reumatoide, manifestações extra-articulares, carga tabágica ≥ 20 maços/ano, uso de glicocorticoide, antimaláricos ou metotrexato e marcadores inflamatórios não foram associados com SM no estudo de Cunha et al.²⁵ Associação entre atividade inflamatória e SM tem sido encontrada por alguns autores,^{14,16,23,27} mas não por outros.^{21,24,26,29} Citocinas inflamatórias presentes na AR, principalmente TNF-alfa e IL-6, aumentam a RI, a qual promove hiperglicemia, hiperinsulinemia compensatória e dislipidemia²³ e favorece maior risco para desenvolvimento de SM. A controversa associação de atividade inflamatória da AR com SM pode ser explicada pelos instrumentos usados nos estudos para avaliar inflamação. Tanto o Disease Activity Score (DAS28)

quanto os marcadores sorológicos inflamatórios (VHS, PCR) avaliam atividade circunstancial, e não atividade ao longo do tempo.

Estudos transversais mostraram prevalências de SM na AR que variaram de 17% a 40,1% pelo NCEPIII.^{13,17-19,23} Toms et al.,¹⁸ do Reino Unido, estudaram a relação da exposição de glicocorticoide com SM e categorizaram a exposição em nenhuma, baixa (< 7,5 mg/dia > 6 meses) e média (7,5 mg/dia a 30 mg/dia > 6 meses), de forma semelhante ao nosso estudo. Nem os autores nem o presente estudo encontraram qualquer associação do corticoide com SM. No estudo mexicano de Zonana-Nacach et al.¹⁷ que avaliou SM em pacientes com AR e lúpus eritematoso sistêmico a frequência de SM foi 18,7% e 16,7%, respectivamente. As variáveis associadas com SM foram idade mais avançada, nível educacional, renda mensal e tabagismo. No nosso estudo encontramos associação de carga tabágica > 20 maços-ano com SM. A associação entre fumo e SM não é completamente compreendida. Embora existam estudos que mostram associação, principalmente no sexo masculino,⁴² a presença de outros fatores relacionados ao estilo de vida dos fumantes poderia explicar essa associação. Por exemplo, sedentarismo e alcoolismo são reconhecidamente mais comuns entre os fumantes e poderiam funcionar como variáveis confundidoras.⁴³

Este estudo apresenta algumas limitações. A falta de um grupo controle sem AR impossibilita a comparação das prevalências de SM entre pacientes com AR e indivíduos sem a doença na população estudada. Portanto, embora uma prevalência de 50% nos pacientes possa parecer alta, não se pode afirmar que SM é maior nos pacientes com AR do que na população sem AR. Estudos de prevalência de SM feitos em população adulta brasileira por outros autores³⁷ fazem-nos acreditar que a taxa encontrada nos pacientes do presente estudo seja maior do que na população geral (29,6%). No entanto, características genéticas, culturais e nutricionais específicas das regiões brasileiras devem ser consideradas e a taxa brasileira pode não ser uma boa referência de controle para população nordestina. Outra limitação do estudo foi com relação ao tamanho da amostra, que pode ter influenciado a falta de significância estatística de algumas comparações.

Em resumo, pacientes com diagnóstico de AR acompanhados num serviço terciário de um hospital universitário do Nordeste brasileiro apresentam uma das mais altas taxas de prevalência de SM quando comparada com a de estudos feitos em várias partes do mundo, inclusive no Brasil. Com relação aos componentes da SM, chama atenção a alta proporção de pacientes com adiposidade abdominal (98,1%), hipertensão arterial (80%) e HDL baixo (72,2%). Maior atenção deve ser dada a esses pacientes com relação à orientação nutricional e à atividade física, com intuito de perda de peso e melhor controle das alterações metabólicas. O tabagismo pesado também esteve associado de forma significativa a SM no presente estudo, mas não se pode afirmar que o fumo é fator de risco para SM.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Laccaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7.
2. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R30.
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403-14.
4. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
6. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-32.
7. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):722-70.
8. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929-35.
9. Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1-2.
10. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:735-41.
11. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):167-74.
12. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res.* 2007;57(1):109-15.
13. Deissein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2425-32.
14. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:28-33.
15. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007;4:130-5.
16. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196:756-63.
17. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagun E, Jimenez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis

- and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):74-7.
18. 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.
 19. Elkan AC, Hakansson N, Frostegard J, Cederholm T, Hafstrom 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:R37.
 20. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3173-82.
 21. Sahebari M, Goshayeshi L, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, Hatef MR, Ghayour-Mobarhan M, et al. Investigation of the association between metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis. *Sci World J*. 2011;11:1195-205.
 22. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, Matteson EL, Roger VL, Thernau TM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2011;38(1):29-35.
 23. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(2):195-202.
 24. Karimi M, Mazloomzadeh S, Kafan S, Amirmoghaddami H. The frequency of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and in controls. *Int J Rheum Dis*. 2011;14:248-54.
 25. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JCT, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IMF, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:186-91.
 26. Karakoc M, Batmaz I, Sariyildiz MA, Tahtasiz M, Cevik R, Tekbas E, et al. The relationship of metabolic syndrome with disease activity and the functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med Res*. 2012;4(4):279-85.
 27. Lee SG, Kim JM, Lee SH, Kim KH, Kim JH, Yi JW, et al. Is the frequency of metabolic syndrome higher in South Korean women with rheumatoid arthritis than in healthy subjects. *Korean J Intern Med*. 2013;28:206-15.
 28. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:147.
 29. Salinas MJH, Bertoli AM, Lema L, Saucedo C, Rosa J, Quintana R, et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Argentina. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(8):439-43.
 30. Pereira IA, Henrique da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):474-95.
 31. 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;31:315-24.
 32. Frare e Silva RL, Carmes ER, Schwartz AF, Blaszkowski DS, Cirino RHD, Ducci RDP. Cessaçao de tabagismo em pacientes de um hospital universitário em Curitiba. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):480-7.
 33. 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;38:44-8.
 34. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17:813-7.
 35. 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;112:2735-52.
 36. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
 37. Vidigal FC, Bressan J, Babio N, Salas-Savado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198.
 38. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R141.
 39. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:153-9.
 40. Svenson KLG, Pollare T, Lithell H, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism*. 1998;37:125-30.
 41. Deissen PH, Joffe BJ, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;131:867-74.
 42. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2012;7:e47791.
 43. Rabaeus M, Salen P, de Lorgeril M. Is it smoking or related lifestyle variables that increase metabolic syndrome risk? *BMC Med*. 2013;11(1):196.