

**Caracterização de pacientes com Artrite Reumatoide quanto a  
fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato  
Grosso do Sul**

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterizar pacientes com Artrite Reumatoide (AR) quanto à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Casuística e Métodos:** Foram avaliados 71 pacientes diagnosticados com AR definida. Foram utilizados instrumentos: DAS-28, HAQ e SF-36. Determinados: 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 $\leq$ 1 (disfunção leve) e >1 (disfunção moderada e grave) e, segundo os escores do HAQ, em grupo tratado com corticosteroides CE e sem CE. **Resultados:** Proporção de 9 homens para 62 mulheres com idade e tempo de doença médios de 53,45 ( $\pm$ 10,7) e 9,9 ( $\pm$ 8,6), respectivamente. 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%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 9 (12,68%) *Diabetes mellitus*, 16 (22,5%) hipotireoidismo, 33 (46,5%) dislipidemia e 8 (11,27%) tabagistas. O grupo HAQ >1 (26) apresentou resultados de CT > 240 (53,8%) do que o grupo com HAQ  $\leq$  1(45) (24,4%) ( $p=0,020$ ). Os dois grupos não diferiam quanto à presença de comorbidades ou medicamento em uso. 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 dos triglicérides com menor HAQ e com o uso de CE, reforçando a importância do rastreamento de fatores de risco associados às doenças cardiovasculares na AR.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide, autoanticorpos, comorbidades.

## **I- Introdução**

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória crônica e de etiologia não esclarecida, associada a uma disfunção articular progressiva cuja consequência para os pacientes é uma limitação funcional para realizar suas atividades cotidianas e profissionais. Além disso, a AR pode levar a complicações sistêmicas e mortalidade precoce.<sup>1</sup>

A pesquisa farmacológica envolvendo a AR evoluiu consideravelmente nas últimas duas décadas, sendo que o tratamento atual preconiza a introdução de terapêutica agressiva e precoce guiada por índices de atividade da doença. No entanto, o que tem se observado é que alguns pacientes não apresentam resultados efetivos aos tratamentos disponíveis.<sup>2</sup>

Além disso, a maior gravidade e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares nesses pacientes, quando comparados com a população saudável,<sup>3</sup> permanece um desafio para os médicos que fazem acompanhamento destes.

A literatura atual preconiza a definição de subgrupos de pacientes que apresentam prognósticos e resposta terapêutica distinta.<sup>4</sup>

Dessa forma, pretende-se caracterizar os pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) com diagnóstico de AR, identificando possíveis marcadores que apresentem os pacientes com pior prognóstico de doença, com especial atenção aos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

## II- Material e métodos

Trata-se de um 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 HU da UFGD. Participaram do presente 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*.<sup>5</sup> 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 utilizando o *Diseases Activity Score* para 28 articulações (DAS28), tendo como parâmetro laboratorial a velocidade de hemossedimentação.<sup>6</sup>

A avaliação clínica incluiu aferição do peso realizado com o paciente vestindo roupas leves, medida da altura em balança e estadiômetro (WELMI), para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e aferição da pressão arterial (PA). Foram considerados hipertensos os pacientes com diagnóstico prévio e em uso de medicamento anti-hipertensiva, bem como os que apresentaram valores de PA alterados na aferição. Posteriormente o diagnóstico de hipertensão foi confirmado no seguimento clínico, seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão.<sup>7</sup> Foram considerados diabéticos os pacientes em tratamento para a doença e os que tiveram alteração na taxa glicêmica no resultado do diagnóstico posteriormente confirmado seguindo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.<sup>8</sup>

Nos testes de determinação de lipídios plasmáticos, foram considerados pacientes com dislipidemia àqueles 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* simplificado traduzido e validado para a língua portuguesa.<sup>9</sup> Os parâmetros foram correlacionados com os resultados do HAQ e os pacientes, nesse estudo, foram classificados de acordo com o escore em grupos  $HAQ \leq 1$  (disfunção leve) e  $>1$  (disfunção moderada e grave) pelo fato do número de pacientes com disfunção grave ter sido reduzido. Desses 71 pacientes, 38 não faziam uso de CE e 33 faziam uso, os quais foram classificados segundo os escores do HAQ, em grupo tratado com CE e sem CE.

A qualidade de vida foi analisada através do instrumento *The Short Form (36) Health Survey (SF36)* validado e traduzido para a língua portuguesa.<sup>10</sup>

Foram coletados 15 mL de sangue do paciente no mesmo dia da consulta para realização do teste de velocidade de hemossedimentação (VHS) pelo método de Westergreen (mm/1ªhora) no mesmo dia da coleta.

Para a análise de glicemia, uma gota de sangue foi absorvida pela tira reagente do aparelho medidor de glicemia (G-TECH modelo Free1).

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

O ensaio imunoenzimático (Elisa) foi utilizado para identificar a presença do antipeptídeo cíclico citrulinado (Anti-CCP-3) (INOVA), do fator reumatoide (FR) (ORGENTEC) e do antivimentina citrulinada mutada (Anti-MCV) (ORGENTEC). No aparelho Cobas E411 (ROCHE LTDA.), foram dosados os hormônios Triiodotironina

(T3 e T3-livre) e Tiroxina: (T4-livre eT4) pelo método de eletroquimioluminescência utilizando kits do fabricante do equipamento.

No aparelho Cobas Integra E400 plus (ROCHE LTDA.), foram realizadas as dosagens de colesterol total e frações, utilizando 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 (WAMA) látex, para os isótipos IgM, seguindo os protocolos do fabricante.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS versão 20.0. Para a caracterização da amostra, utilizou-se a estatística descritiva. Os dados foram apresentados como média ( $\bar{x}$ ) desvio padrão (dp) para as variáveis quantitativas e frequência absoluta (f) e relativa (%) para as variáveis qualitativas. A inferência estatística foi utilizada para as demais análises. Para comparação entre variáveis contínuas com distribuição normal foi realizado teste *T de student*, caso contrário foi realizado teste de *Mann Whitney*. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste do exato de Fisher. O nível de significância adotado para todas as análises foi de  $p < 0,05$ .

### **III-Resultados:**

Foram avaliados 71 indivíduos, de ambos os sexos, previamente diagnosticados com AR, destes 62 (87,32%) eram do sexo feminino e 9 (12,68%) eram do sexo masculino, proporção aproximada de 7:1. A idade média dos pacientes foi de 53,4 ( $\pm 10,8$ ) anos. O tempo de doença médio foi de 9,9 ( $\pm 8,4$ ) anos, mediana de 7 anos e variação de 1 a 42 anos. O início de doença ocorreu em média aos 43,5 ( $\pm 11,5$ ) anos de idade, mediana de 43 anos e variação de 17 a 73.

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 antiproteínas citrulinadas (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  $27,63 \pm 4,61$ . 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-hipertensiva. Durante os exames de triagem 32 (44,44%) apresentaram resultados de medida elevada da hipertensão. Desses 32 pacientes, dois não tinham diagnóstico prévio de HAS. Foi confirmada HAS em mais um paciente durante o tempo de execução do estudo, totalizando 36/71 (50,7%) pacientes com HAS definida.

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 realizados no dia da coleta sanguínea. Desses apenas 2 tinham diagnóstico prévio de DM. Posteriormente, foram confirmados diagnóstico de DM em 3 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%)

encontraram-se em tratamento para hipertireoidismo. Porém, de acordo com os resultados dos exames laboratoriais, 4 pacientes mostraram alterações sorológicas compatíveis com hipotireoidismo e somente 1 destes pacientes já estava em tratamento, totalizando 16/71(22,53%) pacientes com hipotireoidismo.

Quanto à dislipidemia, somente 6/71(8,45%) pacientes tinham diagnóstico prévio, sendo que quatro faziam uso de medicamento (dois tratados com sinvastatina, um com atorvastatina e um com benzafibrato) e outros dois em tratamento dietético. Somente 1/6 (16,7%) apresentaram taxas lipídicas normais. Entretanto, de acordo com exames de triagem realizados 33/71 (46,5%) apresentaram algum tipo de dislipidemia (Tabela 1), confirmadas em pelo menos um exame prévio ou posterior durante o seguimento ambulatorial.

A positividade sorológica para os anticorpos 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%), considerando positivos somente os pacientes que tiveram seus resultados confirmados pelo mesmo método ou que foram positivos por dois métodos diferentes.

Para anti-peptídio C citrulinado (Anti-CCP) Elisa, 36/71 (50,70%) pacientes foram positivos, sendo 3/71 (4,22%) positivos somente para Anti-CCP. 48/71 (67,60%) pacientes foram positivos para vimentina citrulinada mutada (MCV) Elisa, 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 sorológica de FR e ACPA foi diagnosticada em 34/71 (47,9%) dos soros.

A pesquisa de fator antinuclear (FAN) resultou em 12/71 (16,90%) soros positivos, sendo que nenhum paciente foi positivo somente 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.

A tabela 2 apresenta os resultados relativos ao uso de medicamento e associação medicamentosa.

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 de atividade da doença, 29/71 (40,84%) em atividade de doença em nível moderado e 33/71 (46,47%) pacientes no nível grave da atividade da doença.

O SF36 foi o questionário usado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AR e os resultados indicaram que os valores médios para a Dimensão de Saúde Física foi de  $34,68 \pm 13,05$ , para Dimensão de Saúde Mental foi de  $43,33 \pm 15,28$ , determinando 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%) pacientes 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 ≤ 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 significantes nas variáveis CT>240 (p=0,019), HAQ ≤ 1 (5/28= 21,42%) e HAQ >1 (6/10=60%) e SF36 (p=0,013).

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.

#### **IV-Discussão**

A artrite reumatoide é descrita como a doença inflamatória autoimune sistêmica mais comum que acomete ambos os sexos em proporção de 3 a 4 mulheres para cada homem.<sup>11</sup>

Nesse estudo a proporção entre sexos na amostra foi de 7:1, corroborando resultados encontrados por Boechat *et al.*(2012)<sup>12</sup> que estudaram 350 pacientes não indígenas no estado do Amazonas, como também reforça os achados de estudos europeus e norte-americanos, que obtiveram a proporção de aproximadamente de 7:1.<sup>13-15</sup>

Para diagnóstico mais eficiente das doenças autoimunes como é o caso da AR, exames da presença de autoanticorpos são necessários. Em nossa pesquisa, foi observado que 12/71 (16,90%) do pacientes eram positivos para presença de fator antinuclear (FAN), resultado que difere do estudo japonês, cujo resultado

encontrado foi de 39/104 (37,5%) ( $p=0,038$ )<sup>16</sup> e de um trabalho europeu que mostrou positividade para o FAN 16/36 (44%) ( $p=0,0045$ ) nas amostras dos pacientes analisados.<sup>17</sup> Outro autoanticorpo analisado foi o Anti-MCV, que mostrou positividade em 48/71 (66,66%) pacientes estudados, resultado semelhante ao encontrado no estudo norueguês realizado por Besada *et al.* (2011), que encontraram positividade em 57/75 (76%)<sup>18</sup> e do estudo europeu de Sghiri *et al.* (2008) cujo resultado foi de 74,1% de positividade para o Anti-MCV nos 170 soros analisados de pacientes com AR.<sup>19</sup> Quanto ao Anti-CCP nossos resultados foram semelhantes ao encontrado em estudos realizados 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.<sup>20,21</sup> Os resultados deste estudo foram superiores ao colombiano que apresentou 53/165 (33,1%) dos soros reagentes para o Anti-CCP ( $p=0,0084$ ).<sup>22</sup> Os resultados à positividade do FR têm se mostrado controversos em estudos brasileiros variando de 49,3% a 91%.<sup>23-25</sup> Em estudo coreano a incidência de amostras reagentes foi de 209/302 (69,2%)<sup>26</sup>, positividade significativamente maior que a encontrada neste estudo 37/71 (52,11%) ( $p=0,0077$ ).

A AR é uma doença associada a uma menor expectativa de vida quando comparada à população geral.<sup>27</sup> Esse fato é explicado pelo aumento da prevalência bem como pela maior evolução de doenças cardiovasculares nesses pacientes.<sup>28</sup> Fatores genéticos e fatores de risco clássicos para essas doenças associados à inflamação contribuem para o aumento e gravidade de doenças cardiovasculares na AR.<sup>29</sup>

O hábito do tabagismo ou ex-tabagismo vem sendo considerado um dos poucos fatores de risco associados a AR confirmados em estudos epidemiológicos.<sup>30,31</sup> A presença deste fator foi encontrada em 1/4 dos pacientes

deste estudo, o que indica uma proporção de fumantes estatisticamente maior do que o encontrado por Mikuls *et al.* (2010)<sup>32</sup>, que mostraram a presença de tabagismo em 52/605 (8,52%) pacientes com AR, ( $p < 0,0001$ ).

O IMC médio de  $27,6 \pm 4,94$  corrobora os resultados de um estudo realizado na Alemanha com 551 pacientes, que apontou uma média de IMC de  $26,7 \pm 5,1$ . Nossos resultados foram semelhantes aos de Myasoedova *et al.* (2010)<sup>33</sup>, que relataram que 3/4 dos pacientes com AR apresentam IMC acima do índice de normalidade.<sup>34</sup> Além disso, essa proporção de pacientes com sobrepeso e obesos determinados a partir do IMC, segundo os critérios para população geral pode estar subestimada, pois têm sido demonstrado que para uma dada quantidade de gordura corporal, os pacientes com AR tem 2 quilos/m<sup>2</sup> a menos que controles normais. Portanto o IMC para esses pacientes deveria ser definido como 23 e 28 Kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso e obesidade, respectivamente.<sup>35</sup>

Em relação à HAS, os resultados mostraram que 36/71 (50,70%) dos pacientes com AR apresentaram hipertensão arterial sistêmica, reforçando os achados de Cunha *et al.* que relataram HAS em 95/228 (41,66%) pacientes com AR.<sup>36</sup> Nossos resultados foram semelhantes ao encontrado por Ferraz–Amaro *et al.* (2013) que demonstraram HAS em 36/101 (35,74%) de pacientes com AR.<sup>37</sup>

Quanto às doenças da tireoide 16/71 (22,53%) dos pacientes do estudo apresentavam hipotireoidismo e 2/71 (2,82%) apresentavam hipertireoidismo, que foi semelhante ao encontrado por Chan *et al.* (2001) que encontraram na amostra estudada 12/69 (17,4%) de casos de hipotireoidismo e 4/69 (5,8%) de hipertireoidismo.<sup>38</sup>

Em estudo realizado por Park *et al.* (2013) o diabetes foi diagnosticado em 27/302 (8,9%) pacientes,<sup>26</sup> enquanto que no estudo de Giuseppe *et al.* (2013) a doença foi diagnosticada em 4/132 (3%) dos pacientes.<sup>39</sup> No presente estudo o diagnóstico foi confirmado em 9/71 (12,67%), semelhante aos primeiros achados e significativamente maior que o segundo ( $p=0,0035$ ), respectivamente.

Na amostra estudada houve maior prevalência de pacientes diabéticos quando comparada a amostra analisada por pesquisadores no estado do Amazonas-BR: 9/71 (12,67%) contra 4/142 (3%) ( $p =0,0030$ ).<sup>12</sup>

Quanto a 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 apresentaram HAQ associado com estado funcional grave.

A diminuição da qualidade de vida nos pacientes com menor disfunção física foi avaliada pelo SF 36 que vêm se mostrando um instrumento confiável, válido e capaz de medir importantes aspectos clínicos em pacientes com AR. Também tem sido preconizada sua utilização no seguimento clínico desses pacientes, pois avalia diferentes domínios, não apenas o físico.<sup>40</sup> Nesse 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 a uma fraca aderência terapêutica e a um aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes.<sup>41</sup>

A presença de dislipidemias de 36/71 (50,70%) das amostras avaliadas mostrou frequência significativamente maior que o encontrado por Park *et al.* (2013), onde 58/302 (19,2%) de população coreana com AR apresentava dislipidemia.<sup>26</sup>

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.<sup>42</sup> Em pacientes não tratados, Park e cols. (1999) demonstraram que os pacientes com AR apresentam reduções dos níveis de HDL colesterol e que esta alteração está relacionada aos níveis de proteína C reativa.<sup>43</sup> Em pacientes não tratados, há também redução dos níveis do colesterol total e do LDL.<sup>42</sup> Têm sido descrito, que a diminuição da inflamação coincide com aumento dos níveis séricos de lipídeos.<sup>13,44-45</sup>

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 esteve relacionado a um maior número de pacientes com triglicérides aumentados, mas não a um número aumentado de pacientes com colesterol total elevado. Nesse sentido, 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 demonstrou diferença nos níveis de lipídeos entre os pacientes que estavam sob tratamento com corticosteroide e àqueles que não estavam utilizando esse tipo de medicamento.<sup>37</sup> A função dessa proteína é complexo e sua relação ao risco cardiovascular ainda não está bem definido.

O uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs), pode também induzir a um aumento do colesterol total, da fração HDL do mesmo e dos triglicérides, especialmente o metotrexate, levando às alterações chamadas de “normalização” em estudo realizado por Saiki (2007).<sup>46</sup> Em relação ao anti-TNF, a literatura têm 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.<sup>42</sup>

No presente estudo demonstramos que os pacientes em tratamento da AR apresentam níveis de lipídeos considerados de risco para doenças cardiovasculares.<sup>47</sup> No entanto não encontramos relação dos mesmos com a atividade de doença avaliada pelo DAS 28, resultado semelhante ao de Navarro-Millán e cols. (2013),<sup>13</sup> que também não encontraram diferença nas alterações em pacientes tratados somente com metotrexate com aqueles tratados com terapêutica combinada com anti-TNF. No entanto, os autores relataram aumento significativo do colesterol total e todas as frações nos pacientes avaliados.

Os pacientes deste estudo foram encaminhados da Atenção Básica e foi observado que pouco foi acrescentado ao diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes e doenças da tireoide, reforçando os 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.<sup>48</sup> No entanto, os médicos generalistas identificavam mais os fatores de risco em população geral e diabéticos que em população com AR. Nesse sentido, o diagnóstico das dislipidemias vem sendo subestimado. Este fato ocorre devido a associação de AR com risco cardiovascular e as alterações lipídicas ainda não estarem claras na literatura e, portanto, pouco divulgadas entre os médicos generalistas.<sup>13</sup> Há evidências recentes de que as dislipidemias estão presentes anos antes do aparecimento do quadro clínico da AR.<sup>49</sup> Park *et al.* (2013) relataram que polimorfismos associados ao LDL colesterol (rs688 e rs4420638) também estão relacionados com susceptibilidade, severidade e progressão da AR.<sup>50</sup>

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

## **V- Conclusão**

A partir do estudo que teve como objetivo caracterizar os pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da UFGD, identificando possíveis marcadores que identifiquem os pacientes com pior prognóstico de doença, com especial atenção aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, foi possível concluir que: 1) Apesar do arsenal terapêutico aplicado a esses pacientes, poucos conseguiram atingir remissão de doença ou atividade leve, por outro lado, 5% estavam evoluindo 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 este 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 exigindo 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 utilizados

quanto à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com AR.

### **Agradecimentos**

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através do mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da UFGD.

Aos alunos de graduação em medicina da FCS/UFGD: CRUVINEL M; DIAS L; DONDÉ IT; CASARINI F.

### **VI- Referências Bibliográficas**

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
2. 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 Sep 5;308(9):898-908.
3. 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 Jul;56(2-3):267-86.
4. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:651-75.
5. 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 Mar;31(3):315-24.
6. 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 Mar;79(2):149-55.
7. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Jul;95(1 Suppl):1-51.
8. Diabetes SBd. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD. 2009.
9. 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 Aug;17(8):1022-4.

10. 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 Apr-Jun;35(2):200-6.
11. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995 Aug;21(3):589-604.
12. 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.
13. 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 Jun;65(6):1430-8.
14. 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 Mar;46(3):654-62.
15. 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 Feb;50(2):381-8.
16. 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 Oct;50(5):261-5.
17. 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 May;76(3):248-53.
18. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;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 Oct;27(12):1125-30.
20. Silva AF, Matos AN, AMS L, Lima EF, Correa MICC, Carvalho EM. Association of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Severe Rheumatoid Arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 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 Oct;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 Feb;53(1):57-65.
24. Silva A F MA, Lima AMS, Lima EF, Correa MICC, carvalho EM. Association of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Severe Rheumatoid Arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2006;46:165-73.
25. Corbacho MI, Dapuetto JJ. Assessing the functional status and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Jan-Feb;50(1):31-43.
26. 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 Jun;40(6):798-808.
27. 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 Jan;48(1):7-13.

28. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):607-13.
29. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):450-62.
30. Christensen AF, Lindegaard HM, Junker P. [Smoking--a risk factor for rheumatoid arthritis development]. *Ugeskr Laeger*. 2008 Sep 8;170(37):2864-9.
31. 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 Apr;67(4):466-70.
32. 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 Dec;62(12):3560-8.
33. 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 Jul;69(7):1310-4.
34. 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 Sep;28(11):1143-50.
35. 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.
36. 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 May;41(3):186-91.
37. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Dopico JA, Diaz-Gonzalez F. Cholesteryl ester transfer protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1040-7.
38. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):353-4.
39. 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 Apr 22;15(2):R56.
40. 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 Apr;37(4):425-36.
41. 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 Jun;32(6):1013-9.
42. 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 Apr;68(4):460-9.
43. 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 Feb;47(2):172-83.
44. 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 Nov;66(11):1503-7.
45. 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 May-Jun;27(3):446-51.
46. 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 Oct;34(10):1997-2004.
47. 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 May-Jun;51(3):199-219.

48. 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 Dec 13;14(6):R270.
49. 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 Feb;66(2):184-8.
50. 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 May;74(5):598-606.