

**MARTINA DALCEGIO**

**DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS  
CLÍNICOS E COM O ANTICORPO CONTRA VIMENTINA  
CITRULINADA MUTADA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

**MARTINA DALCEGIO**

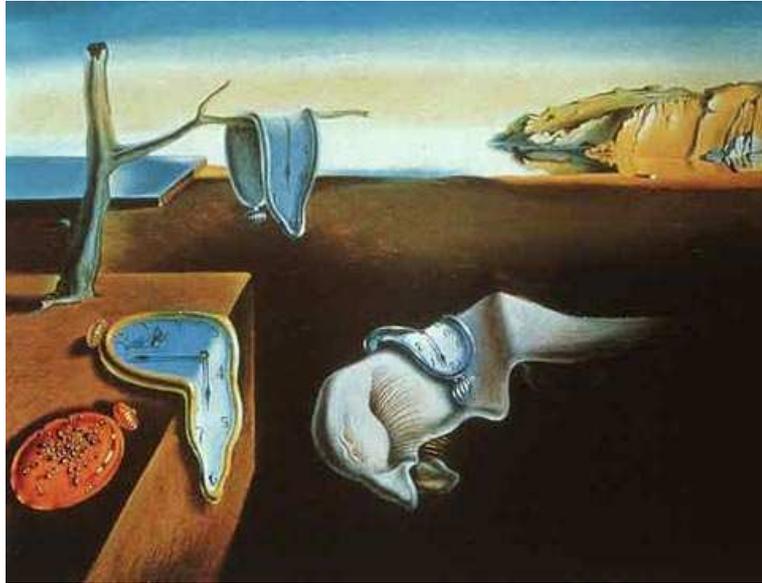
**DIABETES MELLITUS EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM PARÂMETROS  
CLÍNICOS E COM O ANTICORPO CONTRA VIMENTINA  
CITRULINADA MUTADA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro  
Professor Orientador: Prof. Dr. Edelson Flávio Moratto  
Professor Co-Orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2011**

## DEDICATÓRIA



A Persistência da Memória, Salvador Dalí, 1931.

**"A vida só pode ser compreendida olhando-se para trás;  
mas só pode ser vivida olhando-se para a frente."  
Soren Kierkegaard**

**"Gutta cavat lapidem, non vi, sed saepe cadendo"  
Provérbio Latino**

Aos meus pais, Dino e Maída,  
a quem sou eternamente grata!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, por tudo que há em minha vida, por todas as pessoas e momentos especiais que me proporciona e pela força que me faz sempre seguir em frente.

Aos meus pais, Dino e Maída, pela compreensão e carinho em todos os momentos. Me esforço pra, algum dia, dar a vocês toda a felicidade que me fizeram e fazem sentir.

Ao Arthur, querido irmão, pela ajuda a superar desânimos com simplicidade, pelo bom humor e pela sempre boa companhia que tanto sinto falta no dia-a-dia.

À minha irmã Maiara, que me ajuda todos os dias, em todos os aspectos. Agradeço pelas lições de vida de uma madrinha, companhia de uma irmã e apoio de uma grande amiga.

Ao meu namorado, Gabriel, por deixar todos os meus dias felizes, pelo incentivo e por me fazer esquecer qualquer problema. Agradeço pelo amor que me dá ânimo para superar qualquer obstáculo.

Ao Professor Doutor Edelson Flávio Moratto, presente desde o início da vida acadêmica, que tenho como modelo de professor. Agradeço o apoio e a atenção disponibilizados.

Ao Professor Doutor Ivânio Alves Pereira, que em meio à atribulada vida profissional, esteve sempre presente. Agradeço pela paciência, disponibilidade, conhecimentos científicos e, sobretudo, pelo exemplo de médico.

Aos amigos, Greice e Ricardo, indispensáveis pra realização deste trabalho. Que tornaram esta difícil tarefa muito mais simples e divertida. Muito obrigada!

A todos amigos que conheci durante o período acadêmico, às tantas amigas “txucas” queridas que quero levar ao meu lado por toda a minha vida e gostaria de agradecer uma a uma. Ao meu amado trio, Manuela e Greice, que tem toda minha admiração e carinho.

Às amigas de infância, que permanecem em contato me fazendo lembrar bons momentos e viver muitos mais a cada vez que nos encontramos.

Aos pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa e possibilitaram a realização desse trabalho, contribuindo também para meu desenvolvimento científico e pessoal.

## RESUMO

**Introdução:** A resistência insulínica está bem documentada em pacientes com artrite reumatoide (AR), entretanto, poucos estudos correlacionam diabetes mellitus (DM) e AR.

**Objetivos:** Avaliar a prevalência de DM em portadores de AR e sua relação com o anticorpo antivimentina, parâmetros clínicos da AR, tipo de tratamento utilizado e associação com síndrome metabólica (SM).

**Métodos:** Estudo caso-controle. Analisou-se 144 prontuários de pacientes portadores de AR e 144 no grupo controle, atendidos no Hospital Universitário, em Florianópolis. Os grupos foram pareados conforme idade e sexo. Avaliou-se a prevalência de DM2, critérios de atividade da AR (DAS28, VHS, PCR, manifestações extra-articulares), presença de fator reumatoide (FR) e anticorpo antivimentina.

**Resultados:** A prevalência de DM2 entre os grupos foi semelhante, bem como a idade de aparecimento do DM2. Não houve associação entre diagnóstico de DM2, uso de corticoides e escore de atividade da AR. Também não houve associação entre a presença de DM2 em AR e FR ( $p=0,326$ ) e antivimentina ( $p=0,406$ ). As manifestações extra-articulares associaram-se à positividade de FR e coexistência de FR e antivimentina. Presença de DM2 nos portadores de AR esteve relacionada à dislipidemia ( $p=0,002$ ) e HAS ( $p=0,001$ ), caracterizando a maior prevalência de SM nesse grupo. Nenhum dos pacientes possuía diagnóstico de DM tipo 1.

**Conclusões:** O DM2 apresentou prevalência semelhante entre os grupos, sem relação com atividade da AR, tratamento realizado ou positividade dos anticorpos. Porém, entre os portadores de AR e DM2 houve importante associação com SM, o que torna este subgrupo com comorbidades associadas de maior risco cardiovascular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Insulin resistance is described in patients with rheumatoid arthritis (RA), although, there are few studies of the coexistence between RA and diabetes mellitus (DM).

**Objective:** To identify, in patients with RA, the prevalence of diabetes mellitus, and its relationship with the antibody against modified citrullinated vimentin (anti-MCV), clinical parameters of RA, treatment for RA, and association with metabolic syndrome (MS)

**Methods:** Case-control study. This study reviewed 144 medical charts of patients with RA, and 144 in the control group, attended at the University Hospital in Florianópolis. The groups were matched by sex and age. The study analyzed the prevalence of DM and its association with disease activity criteria (DAS28, ESR, CRP, extra-articular manifestations), rheumatoid factor (RF) and anti-MCV.

**Results:** The prevalence of type DM2 was similar between the groups, such as age of onset of DM2. There was no relation between DM2 and the use of glucocorticoids, disease activity criteria or values of RF ( $p=0,326$ ) and anti-MCV ( $p=0,406$ ). Extra-articular disease was related to RF and the coexistence of RF and anti-MCV. The presence of DM2 was strongly associated with dyslipidemia ( $p=0,002$ ) and hypertension ( $p=0,001$ ), this characterized the greater prevalence of MS in this group. None of the patients had type 1 DM.

**Conclusions:** DM2 had similar prevalence between the groups and had no relation with disease activity, treatment for RA and RF or anti-MCV. Although, when RA and DM2 coexisted, there was important association with MS, making this group with associated diseases of greater cardiovascular risk.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACPA	Anticorpos contra proteínas citrulinadas
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AINH	Antiinflamatórios não hormonais
Anti-CCP	Anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos
Anti-MCV	Anticorpo antivimentina citrulinada mutada
AR	Artrite reumatoide
ASGP	Avaliação da saúde global pelo paciente
CARRÉ	<i>Cardiovascular research and rheumatoid arthritis</i>
CT	Colesterol total
CRP	<i>C reactive protein</i>
DAS28	<i>Disease activity score 28</i>
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMCD	Drogas modificadoras do curso da doença
DP	Desvio padrão
EORA	<i>Elderly onset of rheumatoid arthritis</i>
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
FR	Fator reumatoide
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HU	Hospital Universitário
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Mg	Miligramas
Mg/dl	Miligramas por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
MS	<i>Metabolic syndrome</i>
MTX	Metotrexate
NCEP III	<i>Third Report of the National Cholesterol Education Program</i>

NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III Report</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PU	Parcial de urina
SASC	Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária
SM	Síndrome metabólica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGL	Triglicerídeos
TNF	Fator de necrose tumoral
RA	<i>Rheumatoid arthritis</i>
RF	<i>Rheumatoid factor</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VHS	Velocidade de hemossedimentação
YORA	<i>Young onset of rheumatoid arthritis</i>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados demográficos dos pacientes com AR e do grupo controle.....	12
<b>Tabela 2.</b> Frequência de fumo atual e fumo atual ou pregresso nos pacientes com AR e do grupo controle.....	13
<b>Tabela 3.</b> Frequência das comorbidades pesquisadas nos pacientes com AR e do grupo controle.....	14
<b>Tabela 4.</b> Frequência de idade do diagnóstico e duração da doença, em anos, nos pacientes com AR.....	15
<b>Tabela 5.</b> Medicamentos utilizados no momento da análise de pacientes com AR.....	16
<b>Tabela 6.</b> Valores médios de DAS-28, fator reumatoide, antiviamentina, VHS e PCR dos pacientes com AR.....	16
<b>Tabela 7.</b> Associação entre manifestações extra-articulares e idade do diagnóstico, duração da doença e valores do DAS28, nos pacientes com AR.....	19
<b>Tabela 8.</b> de manifestações extra-articulares com os autoanticorpos envolvidos na doença (fator reumatoide e antiviamentina) nos pacientes com AR.....	20
<b>Tabela 9.</b> Associação entre manifestações extra-articulares e DM2 nos pacientes com AR...20	20
<b>Tabela 10.</b> Frequência de tratamento medicamentoso para DM2, história familiar e época de diagnóstico da comorbidade nos pacientes com AR.....	21
<b>Tabela 11.</b> Medicamentos em uso para tratamento de DM2, nos pacientes com AR.....	21
<b>Tabela 12.</b> Média da dose de corticoide utilizada no tratamento de AR, no momento da pesquisa, em pacientes com e sem DM2.....	22
<b>Tabela 13.</b> Frequência de resultados de exames laboratoriais, em relação ao diagnóstico de DM2.....	23
<b>Tabela 14.</b> Frequência de comorbidades, em relação ao diagnóstico de DM2, em pacientes com AR.....	23

## SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO. ....	i
FOLHA DE ROSTO. ....	ii
DEDICATÓRIA. ....	iii
AGRADECIMENTOS.. ....	iv
RESUMO.. ....	v
ABSTRACT.. ....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.. ....	vii
LISTA DE TABELAS. ....	ix
SUMÁRIO.. ....	x
1. INTRODUÇÃO. ....	1
2. OBJETIVOS. ....	4
3. METODOLOGIA.. ....	5
4. RESULTADOS.. ....	12
4.1 Dados demográficos.. ....	12
4.2 Comorbidades.. ....	13
4.3 Análise do grupo portador de AR... ....	15
4.4 Análise do grupo portador de DM.. ....	20
5. DISCUSSÃO.. ....	24
6. CONCLUSÕES... ....	30
REFERÊNCIAS.. ....	31
NORMAS ADOTADAS... ....	36
ANEXOS.. ....	37
ANEXO I.. ....	38
ANEXO II.. ....	39
ANEXO III.. ....	40
ANEXO IV.. ....	41
FICHA DE AVALIAÇÃO. ....	42

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica com grande impacto para o paciente e para a sociedade. A severidade da doença pode ser flutuante com o passar do tempo, porém, sem tratamento adequado, a AR mais comumente resulta em desenvolvimento progressivo de vários graus de destruição articular, deformidade e significativo declínio na capacidade funcional do indivíduo.<sup>1-6</sup>

É a mais comum doença autoimune de acometimento sistêmico.<sup>7</sup> Tem a prevalência estimada de 0,5 a 1% na população adulta, afetando aproximadamente 2 a 3 vezes mais mulheres do que homens. Sua prevalência aumenta com a idade, com pico de incidência entre 30 a 50 anos.<sup>1,4,5,8</sup> A AR tem etiologia desconhecida; sabe-se que há um componente genético envolvido e acredita-se também que haja fatores de risco ambientais, humorais, hormonais e infecciosos.<sup>1,7,9</sup>

Caracteriza-se por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da perda da cartilagem.<sup>5</sup> Em geral, a AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com nódulos reumatoides, serosite e vasculite.<sup>1</sup> Quando apresenta manifestações extra-articulares, a morbidade e a gravidade da doença aumentam, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos.<sup>5</sup>

A patogenia da doença está associada a mediadores inflamatórios, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, moléculas de adesão e metaloproteinases. Essas substâncias são responsáveis pela atração e ativação de linfócitos T, que desencadeiam o processo de destruição articular.<sup>1,7</sup>

A presença de autoanticorpos na maioria dos pacientes com AR representa a característica sorológica mais marcante da doença. O fator reumatoide (FR) era o único anticorpo incluído pelo Colégio Americano de Reumatologia como critério diagnóstico da doença, até o ano de 2009.<sup>10</sup> Porém, anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA), como por exemplo, os anticorpos antivimentina citrulinada mutada (anti-MCV), tem sensibilidade de 80%, semelhante à do FR, e são mais específicos. Outro destes ACPA é o anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), os quais estão atualmente incluídos nos novos critérios de classificação para artrite reumatoide em 2010.<sup>11-13</sup>

A inflamação característica da doença parece intimamente relacionada à resistência insulínica e dislipidemia.<sup>14</sup> Apesar de a associação entre a AR e a resistência insulínica estar bem documentada, há poucos estudos correlacionando o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus (DM) em pacientes com AR.<sup>14</sup>

O DM tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada por uma combinação entre secreção insuficiente de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas e resistência periférica à mesma.<sup>15</sup> Possui alta prevalência em todo o mundo. A doença afeta cerca de 8,8% da população brasileira, e cerca de 20% da população acima de 65 anos.<sup>16</sup>

As causas relacionadas à associação entre AR e DM tipo 2 ainda não foram bem estudadas. Um dos fatores relacionados à coexistência das doenças é a resistência insulínica provocada pelo caráter inflamatório da AR. Outro fator é relacionado ao uso de glicocorticoides no tratamento da doença reumática, cujo uso crônico pode levar ao desenvolvimento de DM tipo 2.<sup>17</sup>

O DM tipo 2, bem como a AR, estão associados a um maior risco de evento cardiovascular. Segundo o estudo CARRÉ<sup>18</sup> (*Cardiovascular research and rheumatoid arthritis*), que avaliou a prevalência de eventos cardiovasculares e fatores de risco para a doença cardiovascular na AR, o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes portadores de AR é tão grande quanto o risco em pacientes com o diagnóstico de DM tipo 2.

Outra forma de DM, o de tipo 1, é uma doença de desenvolvimento precoce, autoimune, cujo mecanismo imunológico é a presença de autoanticorpos dirigidos contra as células beta do pâncreas, resultando em dependência insulínica.<sup>19</sup> Estudos mostram que a prevalência de DM tipo 1 é maior em pacientes portadores de um tipo específico de AR, aquele com o anticorpo anti-CCP positivo. Esse risco pode ser atribuído a um alelo em comum para as duas doenças, agindo como um fator de risco em comum na patogênese de ambas.<sup>20</sup>

Outro importante fator de risco para a doença cardiovascular é a síndrome metabólica (SM).<sup>21</sup> Esta síndrome, definida por uma associação de fatores de risco que tem em comum a resistência insulínica e o aumento da gordura abdominal, está intimamente ligada à inflamação.<sup>22</sup> Tal relação com a inflamação pode ser responsável pela maior atividade da doença encontrada nos pacientes com AR e Síndrome Metabólica.<sup>23</sup>

O estudo atual tem por objetivo avaliar a prevalência de DM e SM em pacientes com AR e enumerar possíveis fatores de associação entre AR e DM. Procura também correlacionar a gravidade da doença reumatológica e o tipo de tratamento utilizado à presença de DM. A

detecção precoce de DM e síndrome metabólica em pacientes com AR é necessária para um melhor acompanhamento e aconselhamento a esses doentes, tendo em vista, por exemplo, o alto risco cardiovascular associado às doenças em estudo.

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo Geral:**

Verificar, em indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide, a prevalência de diabetes mellitus.

### **Objetivos Específicos:**

- 1- Avaliar, entre os portadores de AR, a relação entre anticorpo antivimentina e sua associação com DM.
- 2- Avaliar a relação entre DM e parâmetros clínicos e laboratoriais da AR.
- 3- Avaliar a relação entre o tipo de tratamento utilizado para AR e sua associação com DM.
- 4- Avaliar a relação de AR com síndrome metabólica.

### 3. METODOLOGIA

**Delineamento:** Foi realizado um estudo clínico observacional, caso-controle, analítico e retrospectivo.

**População e Amostra:**

O estudo foi realizado através da análise de prontuários de pacientes atendidos nos ambulatórios de Reumatologia e do Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária (SASC) do Hospital Universitário Professor Doutor Polydoro Ernani de São Thiago, em Florianópolis – Santa Catarina.

No grupo portador de AR foram analisados os prontuários de todos os pacientes com o diagnóstico da doença, atendidos no período entre dezembro/2009 e novembro/2010, de forma sequencial e não selecionada, no ambulatório de artrite reumatoide, totalizando 146 pacientes. Destes, dois pacientes foram excluídos por terem diagnóstico de artrite reumatoide juvenil. No grupo controle foram analisados 144 prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório do SASC, de forma sequencial e não selecionada, entre agosto/2010 e outubro/2010.

Os pacientes foram selecionados mediante comparecimento em consulta previamente agendada nos referidos ambulatórios e adequação aos critérios de inclusão e de exclusão, com ciência e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Os prontuários dos pacientes portadores de AR foram analisados de acordo com um protocolo para tal grupo (Anexo 2). Após terminada a coleta dos dados do primeiro grupo, os pacientes do grupo controle foram aleatoriamente selecionados, respeitando-se as proporções de idade e sexo em relação ao grupo portador de AR. Os prontuários do grupo controle foram analisados através de um segundo protocolo (Anexo 3).

**Critérios de inclusão para o grupo portador de AR**

Ter sido atendido entre dezembro de 2009 e novembro de 2010 no ambulatório de artrite reumatoide do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU – UFSC) com o diagnóstico de artrite reumatoide;

O paciente foi considerado portador de artrite reumatoide quando foram preenchidos os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1987, que confere o diagnóstico de AR quando estão presentes pelo menos 4 dos 7 critérios, sendo que os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por, pelo menos, seis semanas:<sup>10</sup>

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos 1 hora;
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
3. Artrite de articulações das mãos: punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas;
4. Artrite simétrica;
5. Nódulos reumatoides;
6. Fator reumatoide sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

**Critérios de inclusão para o grupo controle:**

- Ter sido atendido entre agosto de 2010 e outubro de 2010 no Serviço de Atendimento à Saúde Comunitária (SASC);
- Não ter diagnóstico de AR;

**Critérios de exclusão para o grupo portador de AR:**

- Pacientes portadores de artrite reumatoide juvenil ou outra doença reumatológica concomitante à AR.
- Não preencher os critérios de inclusão mencionados para esse grupo.

**Critério de exclusão para o grupo controle:**

- Não preencher os critérios de inclusão mencionados para esse grupo.

**Parâmetros avaliados no grupo portador de AR:**

Os pacientes selecionados tiveram seus prontuários revisados, após a consulta médica, para preenchimento dos itens contidos no protocolo da pesquisa (Anexo 2). Foram investigados os seguintes itens:

- Sexo;
- Idade: anos completos na data de preenchimento do formulário;

- Cor/etnia: amarelo, branco, pardo, negro, indígena; de acordo com autodeclaração na abertura de prontuário no HU-UFSC;
- Tabagismo: a pesquisa utilizou a classificação preconizada pelo Ministério da Saúde Brasileiro.<sup>24</sup> Dessa forma, foram considerados como tabagistas os pacientes que referiram o uso de qualquer quantidade de cigarros no momento da consulta, independente do número de cigarros, frequência e duração do hábito de fumar. Foram enquadrados na categoria “fumo progressivo” os pacientes que fizeram o uso de cigarros e pararam o uso até o momento da consulta, independente do número de cigarros e da duração do hábito de fumar;
- Idade do diagnóstico da AR: foi avaliada a idade, em anos, em que foi feito o diagnóstico da AR. Foram criadas 3 categorias para a idade do diagnóstico:<sup>25</sup>
  - Início precoce da AR I (YORA I – *young onset of rheumatoid arthritis*): idade de diagnóstico da AR de 16 a 40 anos de idade;
  - Início precoce da AR II (YORA II): idade de diagnóstico da AR de 41 a 60 anos incompletos;
  - Início tardio da AR (EORA – *elderly onset of rheumatoid arthritis*): idade de diagnóstico da AR maior ou igual a 60 anos.
- Duração da AR: foi avaliada a duração da doença, em anos, a partir do momento do diagnóstico até a data da última consulta. Foram criadas 3 categorias para a duração da doença:<sup>26</sup>
  - Duração da AR menor de 0,5 ano;
  - Duração da AR entre 0,5 ano e 2 anos;
  - Duração da AR maior ou igual a 2 anos.
- Tratamento atual: apenas as medicações utilizadas para o tratamento da AR no momento da consulta.
- Escore DAS28 (*Disease Activity Score 28*):<sup>27,28</sup> foi utilizado o valor presente no prontuário médico. O escore é utilizado para avaliação objetiva da doença. Utiliza para a análise 28 articulações, sendo elas: ombros, cotovelos, punhos, articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos (Anexo 4). Dentre essas articulações, é levado em consideração o número de articulações edemaciadas (*swollen28*), número de articulações dolorosas (*tender28*), logaritmo transformado da

velocidade de hemossedimentação (VHS) e avaliação da saúde global pelo paciente (ASGP).<sup>5,27,28</sup> O DAS28 é calculado de acordo com a fórmula:

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(tender28)} + 0.28 \times \sqrt{(swollen28)} + 0.70 \times \log(VHS) + 0.014 \times ASGP^{29}$$

Os valores do DAS28 são divididos conforme as faixas:<sup>27</sup>

- < 2,6: doença em remissão;
  - ≥ 2,6 e < 3,2: Baixa atividade da doença;
  - ≥ 3,2 e < 5,1: Moderada atividade da doença;
  - ≥ 5,1: Alta atividade de doença.
- Manifestações extra-articulares: foram pesquisadas bronquiectasia, envolvimento pulmonar intersticial, nódulos reumatoides, vasculite e síndrome de Sjögren;
  - História familiar de AR: foi considerada história familiar de AR positiva quando os pacientes referiam presença da doença, diagnosticada por um médico, em parentes de 1º ou 2º grau;
  - Exames laboratoriais: foram avaliados os resultados de exames solicitados na última consulta do paciente no ambulatório de artrite reumatoide: velocidade de hemossedimentação (VHS); dosagem de proteína C reativa (PCR); fator reumatoide (FR); dosagem de autoanticorpo antivimentina; glicemia de jejum; dosagem de hemoglobina glicosilada (HbA1c) - apenas nos casos em que a glicemia de jejum estivesse fora dos padrões da normalidade; creatinina; parcial de urina (PU).
  - Diabetes mellitus (DM): foram considerados portadores de DM os pacientes que atendiam aos critérios de diagnóstico da *American Diabetes Association (ADA)*.<sup>30</sup> O paciente foi classificado como portador de DM quando apresentava valor de glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl em 2 amostras, ou valor maior ou igual a 200mg/dl em qualquer momento do dia. Também se considerou portadores de DM os pacientes que faziam uso de antidiabéticos orais ou insulina na primeira consulta;
  - Dentre os pacientes que possuíam diagnóstico de DM avaliou-se também:
    - Idade do diagnóstico de DM;
    - Tempo de duração da AR no momento do diagnóstico de DM;
    - Tratamento utilizado para DM;
    - História familiar para DM;
    - Tratamento utilizado para AR no momento do diagnóstico de DM;
  - Dislipidemia: foram considerados portadores de dislipidemia os pacientes que possuíam alterações nos níveis de colesterol ou frações, anteriores ao uso de estatinas,

que estavam de acordo com os critérios propostos pelo *Third Report of the National Cholesterol Education Program* (NCEP III).<sup>31</sup> Considerou-se o paciente como portador de dislipidemia quando os exames laboratoriais evidenciavam algum dos critérios: nível sérico de LDL colesterol maior ou igual a 130 mg/dl, nível sérico de HDL colesterol menor ou igual a 40 mg/dl, nível sérico de triglicerídeos (TGL) maior ou igual a 150 mg/dl e/ou nível sérico de colesterol total (CT) maior ou igual a 200 mg/dl. Foram considerados portadores de dislipidemia os pacientes que faziam uso de medicação hipolipemiante na primeira consulta.

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): foram considerados como portadores de HAS os pacientes que apresentaram medidas alteradas da pressão arterial, que preenchiam os critérios diagnósticos estabelecidos pelo *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.<sup>32</sup> O paciente foi classificado como portador de HAS quando possuía, pelo menos, 2 aferições da pressão arterial, com valores acima de 139 mmHg na pressão sistólica e 89 mmHg na diastólica. Foram considerados portadores de HAS os pacientes que faziam uso de medicação anti-hipertensiva na primeira consulta;
- Síndrome metabólica: a síndrome metabólica é composta por obesidade abdominal, dislipidemia, aumento da pressão arterial, resistência à insulina e/ou intolerância à glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico. No presente estudo, foram considerados portadores de síndrome metabólica os pacientes com diagnóstico de DM com HAS e/ou dislipidemia<sup>21</sup>, baseando-se em estudo que integrou os critérios utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III Report*.<sup>33</sup>

#### **Parâmetros avaliados no grupo controle:**

- Sexo;
- Idade: anos completos na data de preenchimento do formulário;
- Cor/etnia: amarelo, branco, pardo, negro, indígena; de acordo com autodeclaração na abertura de prontuário no HU-UFSC;
- Tabagismo: os critérios foram os mesmos utilizados no grupo portador de AR.
- HAS: os critérios diagnósticos foram os mesmo utilizados no grupo portador de AR;
- Diabetes mellitus: presença e idade de aparecimento. Os critérios diagnósticos foram os mesmo utilizados no grupo portador de AR;

- Dislipidemia: os critérios diagnósticos foram os mesmos utilizados no grupo portador de AR.
- Síndrome metabólica: os critérios diagnósticos foram os mesmos utilizados no grupo portador de AR.
- Exames laboratoriais: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total, dosagem de triglicérides. Os demais exames laboratoriais solicitados no grupo portador de AR se referiam à atividade da AR, não sendo necessária sua comparação entre os grupos.

### **Análise de dados**

Foi realizada revisão manual dos protocolos preenchidos. Posteriormente, os dados anotados no protocolo foram digitados e analisados pelo programa *Epidata3.1*®. A construção de gráficos e tabelas foi realizada através do programa *Microsoft Excel 2007*®.

Para descrever as variáveis quantitativas, foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados ao tipo e à escala das mesmas (exato de Fisher, teste t de Student e qui-quadrado). Foram consideradas significativas as diferenças com valor de  $p \leq 0,05$ .

### **Considerações éticas**

Para a realização da pesquisa, obteve-se o consentimento da instituição participante. O projeto deste trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e teve sua aprovação em 30 de novembro de 2009, sob o número 512/09.

O período total de duração da pesquisa após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos foi de 13 meses.

Esta pesquisa levou em consideração os seguintes aspectos:

- Esclarecer aos participantes sobre a temática do estudo, metodologia adotada e demais dúvidas presentes.
- A decisão de participar na pesquisa coube ao participante, de modo que o mesmo estivesse ciente da possibilidade de desistência em qualquer etapa da pesquisa, sem ônus para a sua pessoa.

- Obtenção da declaração de orientação, consentimento informado e autorização dos participantes para publicação de resultados da pesquisa (Anexo 1). Uma cópia deste documento permaneceu com os pesquisadores e outra com o paciente.
- Não exposição dos participantes a situações que possam causar qualquer tipo de dano.
- Garantia do sigilo das informações dos participantes.
- Garantia de utilização das informações apenas para objetivos do estudo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Dados demográficos

Foram avaliados dados de 144 prontuários de pacientes do grupo portador de AR e 144 prontuários de pacientes do grupo controle.

As mulheres representaram a maioria (87,5%) dos participantes, com a mesma distribuição entre os grupos. A etnia predominante no estudo foi a branca (76,39% no grupo portador de AR e 86,11% no grupo controle). A média de idade apresentada foi de 55,92 ( $\pm 11,92$ ) no grupo portador de AR e 54,16 ( $\pm 10,97$ ) no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nestas variáveis, com exceção para o quesito cor. Estes dados estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1:** Dados demográficos dos pacientes com AR\* e do grupo controle.

Variável	Distribuição				Valor de p
	Grupo AR (n = 144)		Grupo controle (n = 144)		
<b>Gênero</b>	n	%	n	%	1,000 <sup>†</sup>
Feminino	126	87,5	126	87,5	
Masculino	18	12,5	18	12,5	
<b>Cor</b>	n	%	n	%	0,021 <sup>‡</sup>
Branca	110	76,39	124	86,11	
Parda	-	-	2	1,39	
Negra	5	3,47	5	3,47	
Desconhecida	29	20,14	13	9,03	
<b>Idade</b>	Média	DP <sup>§</sup>	Média	DP	0,1950 <sup>  </sup>
	55,92	11,92	54,16	10,97	

\* Artrite Reumatoide.

<sup>†</sup> Teste do qui-quadrado.

<sup>‡</sup> Teste de exato de Fisher.

<sup>§</sup> Desvio Padrão.

<sup>||</sup> Teste de T de student.

As frequências de fumo atual e fumo atual ou pregresso nos grupos portador de AR e controle estão representadas na tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 2:** Frequência de fumo atual e fumo atual ou pregresso nos pacientes com AR\* e do grupo controle.

Variável	Distribuição				Valor de p <sup>†</sup>
	Grupo AR (n = 144)		Grupo controle (n = 144)		
	n	%	n	%	
<b>Fumo atual</b>					1,000
Sim	14	9,72	14	9,72	
Não	130	90,28	130	90,28	
<b>Fumo atual ou pregresso</b>					0,534
Sim	27	18,75	23	15,97	
Não	117	81,25	121	84,03	

\* Artrite Reumatoide.

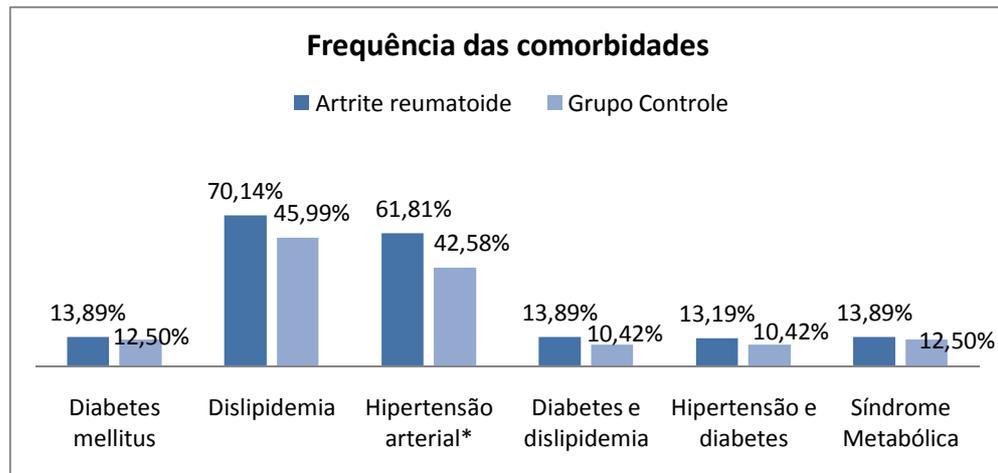
† Teste do qui-quadrado.

## 4.2 Comorbidades

A frequência de diabetes, dislipidemia e hipertensão nos grupos portador de AR e controle está representada na figura 1. Houve prevalência significativamente maior de HAS no grupo portador de AR ( $p = 0,007$ ). (Tabela 3)

Dentre os portadores de DM, todos possuíam o diagnóstico de DM tipo 2, não havia pacientes com diagnóstico de DM tipo 1 (IC 95% = 83,2%-0,0%).

O uso de estatinas foi significativamente maior no grupo portador de AR ( $p = 0,003$ ). Neste, 82 pacientes (56,94%) usavam a medicação. No grupo controle, 57 pacientes (39,58%) faziam uso de estatinas.



\* Valor de  $p < 0,05$

**Figura 1 - Frequência das doenças pesquisadas no grupo caso e no grupo controle**

**Tabela 3:** Frequência das comorbidades pesquisadas nos pacientes com AR\* e do grupo controle.

Variáveis	Distribuição				Valor de $p^{\dagger}$
	Grupo AR (n = 144)		Grupo Controle (n = 144)		
	n	%	n	%	
<b>DM2<sup>‡</sup></b>					0,728
Sim	20	13,89	18	12,5	
Não	124	86,11	126	87,5	
<b>Dislipidemia</b>					0,064
Sim	101	70,14	86	59,72	
Não	43	29,86	58	40,28	
<b>Hipertensão</b>					<b>0,007</b>
Sim	89	61,81	66	45,83	
Não	55	38,19	78	54,17	
<b>DM2 e Hipertensão</b>					
Sim	19	13,19	15	10,42	0,465
Não	125	86,81	129	89,58	
<b>DM2 e Dislipidemia</b>					
Sim	20	13,89	15	10,42	0,367
Não	124	86,11	129	89,58	

\* Artrite Reumatoide

<sup>†</sup>Teste do qui-quadrado.

<sup>‡</sup>Diabetes mellitus tipo 2.

### 4.3 Análise do grupo portador de AR

Entre os pacientes avaliados, 18 (12,5%) apresentavam registro de história familiar positiva para AR (IC 95% = 7,6%-19,0%), 89 (61,8%) possuíam história familiar negativa (IC 95% = 53,3%-69,8%) e 37 (25,7%) pacientes não apresentavam registros referentes à história familiar no prontuário médico (IC 95% = 18,8%-33,6%).

Na maioria dos pacientes a doença foi diagnosticada entre 41-60 anos (48,94%), correspondendo à faixa YORA II, e possuem duração maior ou igual a 2 anos (94,33%). Estes dados estão descritos na tabela 4. A média da idade do diagnóstico foi de 42,14 anos ( $\pm 12,74$ ) e a média de duração da AR foi de 13,69 ( $\pm 8,37$ ). Em 3 pacientes analisados no grupo portador de AR não se teve registros sobre a idade do diagnóstico ou duração da doença.

**Tabela 4:** Frequência de idade do diagnóstico e duração da doença, em anos, nos pacientes com AR\*.

Variáveis	Distribuição (n = 144)		
	n	%	IC 95%†
<b>Idade do diagnóstico‡</b>			
YORA I§	60	42,55	34.3%-51.2%
YORA II	69	48,94	40.4%-57.5%
EORA¶	12	8,51	4.5%-14.4%
<b>Duração da doença‡</b>			
< 0,5	1	0,71	0.0%-3.9%
≥0,5 e < 2	7	4,96	2.0%-10.0%
≥ 2	133	94,33	89.1%-97.5%

\* Artrite reumatoide.

†Intervalo de confiança de 95%.

‡Exclusão de 3 pacientes por não constar a idade do diagnóstico no prontuário médico.

§YORA I – *Young onset of rheumatois arthritis I* (16 a 40 anos).

||YORA II – *Young onset of rheumatoid arthritis* (41 a 60 anos incompletos).

¶EORA – *Elderly onset of rheumatoid arthritis* (≥ 60 anos).

A frequência dos medicamentos usados no tratamento da AR estão descritos na tabela 5.

A dose diária média de corticoide utilizada foi de 6,98 mg/dia (DP = 4,0; IC 95% = 6,3%-7,7%). A dose média de metotrexate utilizada foi de 21,88 mg/semana (DP = 5,7; IC 95% = 20,84%-22,91%).

**Tabela 5:** Medicamentos utilizados no momento da análise de pacientes com AR\*.

Variáveis	Distribuição (n = 144)		
	n	%	IC 95%†
<b>Metotrexate</b>	121	84,03	77,0%-89,6%
<b>Leflunomida</b>	57	39,58	31,5%-48,1%
<b>Antimaláricos</b>	6	4,17	1,5%-8,8%
<b>Corticoide</b>	127	88,19	81,8%-93,0%
<b>AINH‡</b>	81	66,25	10,4-48,8%
<b>Anti-TNF§</b>	43	29,86	22,5%-38,0%
<b>Ácido Fólico</b>	105	72,92	64,9%-80,0%
<b>Outro biológico</b>	5	3,47	1,1%-7,9%

\* Artrite reumatoide.

† Intervalo de confiança de 95%.

‡ Antiinflamatórios não hormonais.

§ Inibidor de fator de necrose tumoral.

Na tabela 6 estão demonstrados parâmetros de atividade da doença, como DAS28, VHS, PCR, anti-MCV e FR.

**Tabela 6.** Valores médios de DAS-28\*, fator reumatoide, antivimentina, VHS† e PCR‡ dos pacientes com AR§.

Variáveis	Valores (n = 144)		IC 95%
	Média	DP¶	
DAS28**	3,26	1,092	3,0%-3,5%
Fator reumatoide††	293,14	610,059	166,8%-419,5%
Antivimentina‡‡	307,47	298,126	241,1%-373,8%
VHS	42,13	29,62	37,2%-47,0%
PCR	21,88	48,04	11,2%-32,5%

\* *Disease activity score 28* – escore utilizado para avaliação de atividade da AR.

† Velocidade de hemossedimentação.

‡ Proteína C reativa.

§ Artrite Reumatoide.

|| Intervalo de confiança de 95%.

¶ Desvio padrão.

\*\* Exclusão de 39 pacientes por não apresentarem valores de DAS28 no prontuário médico.

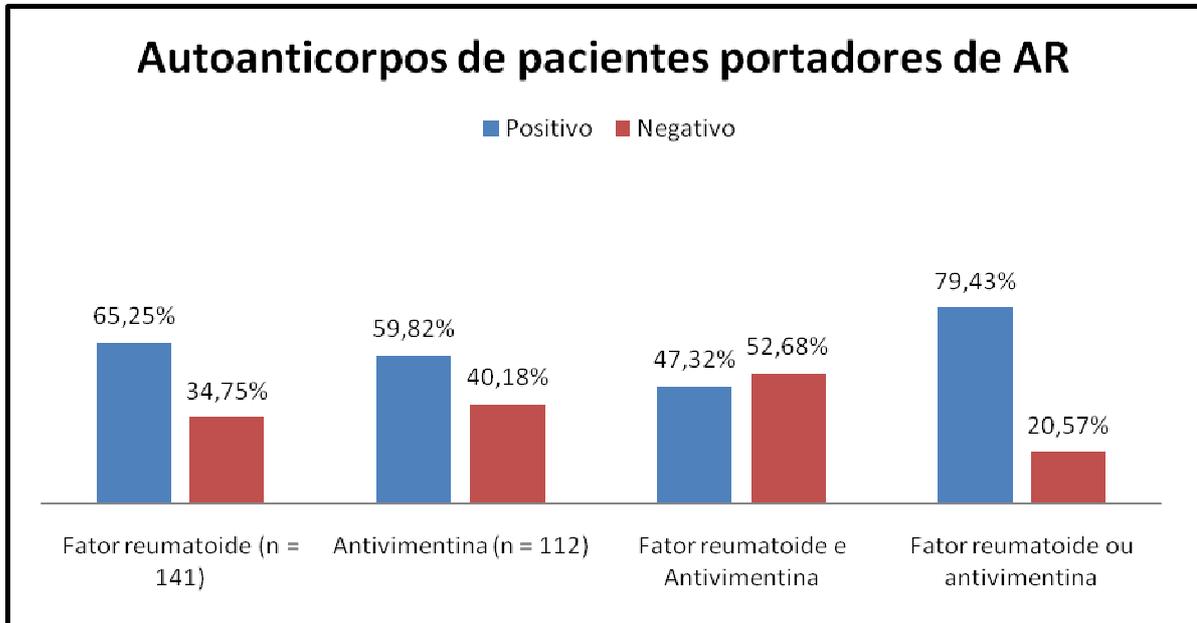
†† Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem valores de FR no prontuário médico.

‡‡ Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de anti-MCV no prontuário médico.

O número de pacientes que apresentava valores positivos ou para FR ou anti-MCV foi de 112 (79,43%). Os pacientes com valores positivos tanto para FR quanto para anti-MCV foi de 53 (47,32%). Dos 144 prontuários avaliados no grupo portador de AR, em 3 não havia o

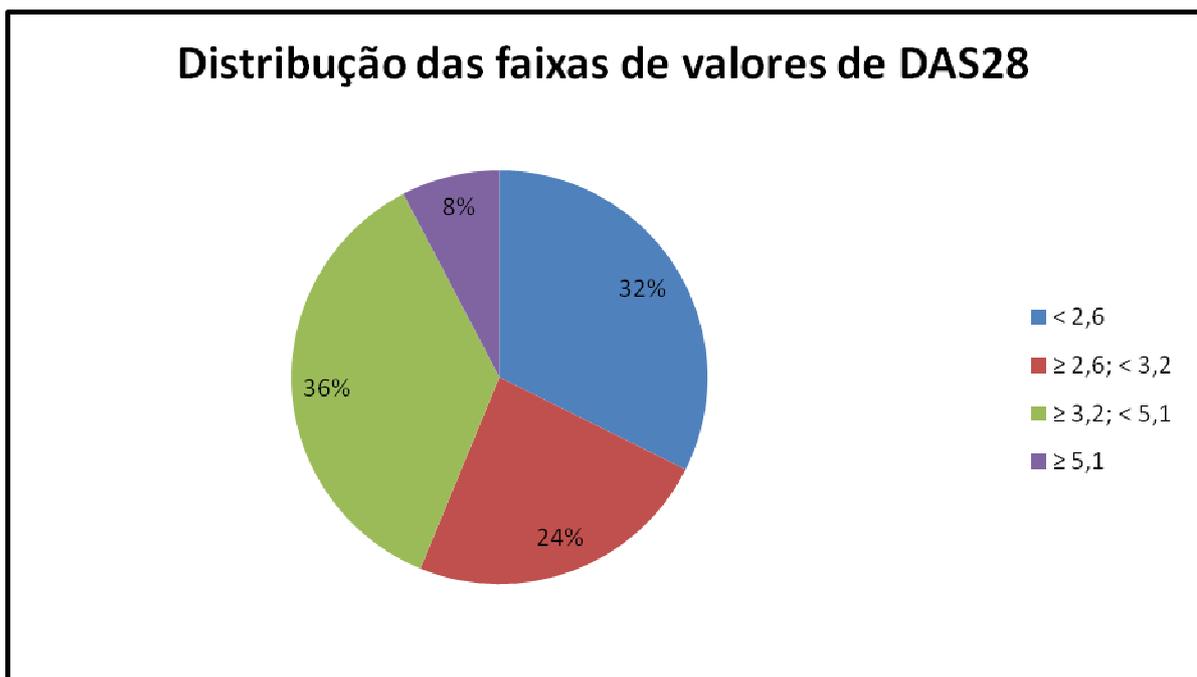
resultado de algum dos dois exames e em 32 não havia o resultado de ambos os exames concomitantemente, esses casos não foram considerados para a análise de frequência.

A frequência de valores positivos e negativos para FR e anti-MCV estão representados na figura 2.



**Figura 2 - Perfil dos autoanticorpos encontrados nos pacientes portadores de AR**

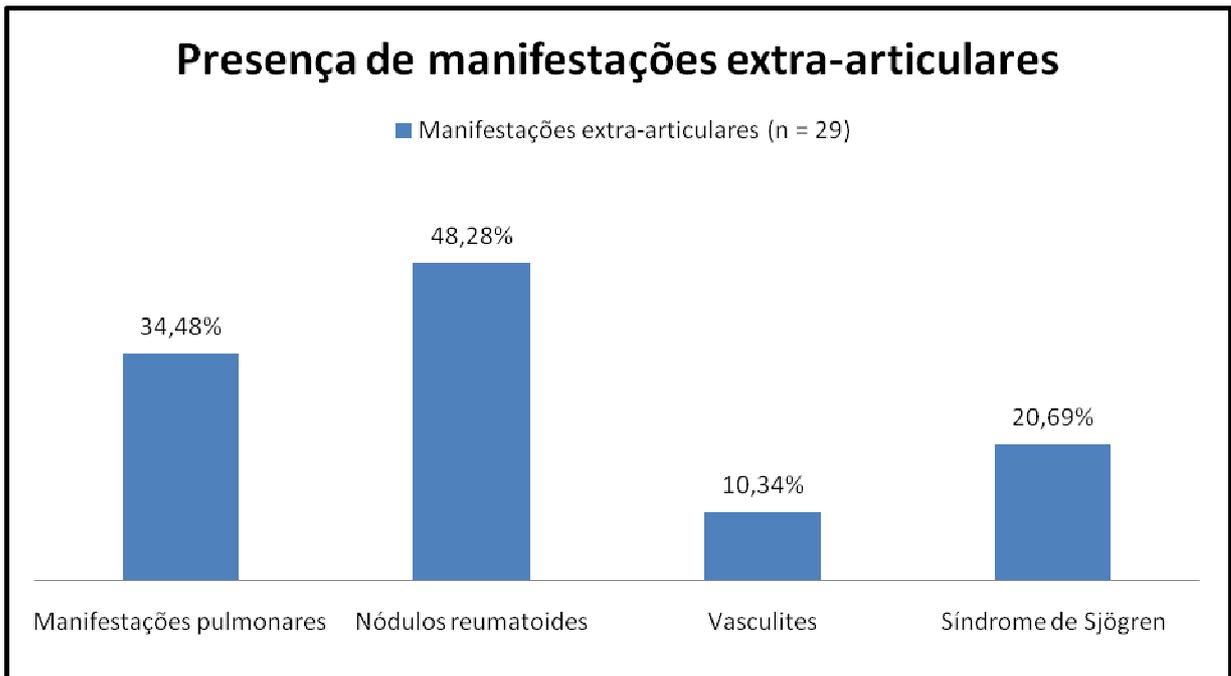
As frequências das faixas de valores do DAS28 estão representadas na figura 3.



**Figura 3 - Distribuição dos valores de DAS28, por faixas, encontradas nos pacientes com AR**

Em relação aos valores de creatinina, 4 pacientes (2,78%) apresentavam valor maior que 1,2 (IC 95% = 0,8%-7,0%), os outros 140 pacientes (97,22%) apresentavam valores de creatinina menor ou igual a 1,2 (IC 95% = 93,0%-99,2%).

Entre as manifestações extra-articulares estudadas, a mais frequente foi a presença de nódulos reumatoides (48,28%), seguida pelas manifestações pulmonares (34,48%). (Figura 4)



**Figura 4 - Distribuição das manifestações extra-articulares encontradas em pacientes com artrite reumatoide**

A presença de manifestações extra-articulares foi significativamente mais frequente nos pacientes com diagnóstico de AR entre 41 e 60 anos (72,41%), correspondendo à faixa YORA II ( $p = 0,016$ ). Em relação à duração da doença, a maioria (96,55%) dos pacientes com manifestações extra-articulares possuía duração da AR maior que 2 anos. O valor do DAS28 não demonstrou diferença estatisticamente significativa quando relacionado às manifestações extra-articulares. (Tabela 07)

A maioria (89,29%) dos pacientes com manifestações extra-articulares apresentavam FR positivo, esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ). A frequência de valores positivos para antiviimentina foi maior em pacientes portadores de manifestações extra-articulares (66,67%). Quando associados valores positivos para FR e anti-MCV a diferença tornou-se estatisticamente significativa ( $p = 0,049$ ). (Tabela 08)

**Tabela 07:** Associação entre manifestações extra-articulares e idade do diagnóstico, duração da doença e valores do DAS28\*, nos pacientes com AR†.

Variáveis	Manifestações extra-articulares				Valor de p
	Sim (n = 29)		Não (n = 115)		
	n	%	n	%	
<b>Idade do diagnóstico‡</b>					<b>0,012**</b>
YORA I§	6	20,69	54	48,21	
YORA II	21	72,41	48	42,86	
EORA¶	2	6,9	10	8,93	
<b>Duração da doença‡</b>					<b>0,098**</b>
< 0,5	1	3,45	0	0,00	
≥0,5 e < 2	0	0,00	7	6,25	
≥ 2	28	96,55	105	93,75	
<b>DAS28††</b>					<b>0,736‡‡</b>
Remissão	6	26,09	28	34,15	
Baixa atividade	6	26,09	19	23,17	
Moderada atividade	10	43,48	28	34,15	
Alta atividade	1	4,35	7	8,54	

\* *Disease activity score 28* – escore utilizado para avaliação de atividade da AR.

† Artrite Reumatoide.

‡ Exclusão de 3 pacientes por não constar a idade do diagnóstico no prontuário médico.

§ YORA I – *Young onset of rheumatoid arthritis I* (16 a 40 anos).

|| YORA II – *Young onset of rheumatoid arthritis* (41 a 60 anos incompletos).

¶ EORA – *Elderly onset of rheumatoid arthritis* (≥ 60 anos).

\*\* Teste de exato de Fisher.

†† Exclusão de 39 pacientes por não apresentarem valores de DAS28 no prontuário médico.

‡‡ Teste do qui-quadrado.

Pacientes com diagnóstico de dislipidemia possuíam maior frequência de manifestações extra-articulares (82,76%) em relação aos pacientes que não possuíam esta comorbidade. A frequência de manifestações extra-articulares foi maior no grupo sem o diagnóstico de DM2 (75,86%). O mesmo aconteceu entre os pacientes hipertensos, sendo que os que não possuíam diagnóstico de HAS apresentaram maior frequência de manifestações extra-articulares (61,74%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas variáveis. Os dados estão representados na tabela 09.

**Tabela 08.** Associação de manifestações extra-articulares com os autoanticorpos envolvidos na doença (fator reumatoide e antivimentina) nos pacientes com AR\*.

Variáveis	Manifestações extra-articulares				Valor de p <sup>†</sup>
	Sim (n = 29)		Não (n = 115)		
	n	%	n	%	
<b>Antivimentina<sup>‡</sup></b>					0,478
Positivo	14	66,67	53	58,24	
Negativo	7	33,33	38	41,76	
<b>Fator Reumatoide<sup>§</sup></b>					<b>0,003</b>
Positivo	25	89,29	67	59,29	
Negativo	3	10,71	46	40,71	
<b>Fator reumatoide ou antivimentina positivos<sup>  </sup></b>					0,150
Presente	25	89,29	87	76,99	
Ausente	3	10,71	26	23,01	
<b>Fator reumatoide e antivimentina positivos<sup>¶</sup></b>					<b>0,049</b>
Presente	14	66,67	39	42,86	
Ausente	7	33,33	52	57,14	

\* Artrite Reumatoide.

† Teste do qui-quadrado.

‡ Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de anti-MCV no prontuário médico.

§ Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem valores de FR no prontuário médico.

|| Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem valores de FR ou anti-MVC no prontuário médico.

¶ Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de FR e anti-MCV concomitantemente.

**Tabela 09:** Associação entre manifestações extra-articulares e DM2\* nos pacientes com AR<sup>†</sup>.

Variáveis	Manifestação extra-articular				Valor de p <sup>‡</sup>
	Sim (n = 29)		Não (n = 115)		
	n	%	n	%	
<b>DM2</b>					0,074
Sim	7	24,14	13	11,3	
Não	22	75,86	102	88,7	

\* Diabetes mellitus tipo 2.

† Artrite reumatoide.

‡ Teste do qui-quadrado.

#### 4.4 Análise do grupo portador de DM

A frequência de DM foi de 13,89% no grupo portador de AR e 12,50% no grupo controle. Dentre estes, todos possuíam o diagnóstico de DM tipo 2, não havia pacientes com DM tipo 1 (IC 95% = 83,2%-0,0%). Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de DM 2 entre os grupos ( $p = 0,728$ ).

A maioria (95%) dos pacientes estava realizando tratamento medicamentoso para DM tipo 2, a medicação mais frequentemente utilizada foi a metformina (84,2%). Em relação à história familiar para a doença, 40% dos pacientes referiu presença de DM tipo 2 em parentes de 1º ou 2º grau (tabelas 10 e 11).

**Tabela 10:** Frequência de tratamento medicamentoso para DM2<sup>\*</sup>, história familiar e época de diagnóstico da comorbidade nos pacientes com AR<sup>†</sup>.

Variáveis	Distribuição (n = 20)		
	n	%	IC 95% <sup>‡</sup>
<b>Tratamento para DM2</b>			
Sim	19	95	75,1%-99,9%
Não	1	5	0,1%-24,9%
<b>História Familiar para DM2</b>			
Sim	8	40	19,1%-63,9%
Não	4	20	5,7%-43,7%
Desconhecido	8	40	19,1%-63,9%
<b>Época de diagnóstico do DM2<sup>§</sup></b>			
Antes da AR	6	31,6	12,6%-56,6%
Depois da AR	13	68,4	43,4%-87,4%

\* Diabetes mellitus tipo 2.

† Artrite reumatoide.

‡ Intervalo de confiança de 95%.

§ Exclusão de 1 paciente por não se conhecer a época do diagnóstico do DM tipo 2.

**Tabela 11:** Medicamentos em uso para tratamento de DM2<sup>\*</sup>, nos pacientes com AR<sup>†</sup>.

Variáveis	Distribuição (n = 19)		
	n	%	IC 95% <sup>‡</sup>
<b>Insulina</b>	1	5,3	0,1%-26,0%
<b>Metformina</b>	16	84,2	60,4%-96,6%
<b>Glibenclamida</b>	12	63,2	38,4%-83,7%

\* Diabetes mellitus tipo 2.

† Artrite reumatoide.

‡ Intervalo de confiança de 95%.

A média da idade do diagnóstico de DM tipo 2 no grupo portador de AR foi de 53,88 anos ( $\pm 9,22$ ), no grupo controle a média de idade foi de 51,33 anos ( $\pm 11,85$ ). Em 2 pacientes do grupo portador de AR e 2 pacientes do grupo controle a idade de diagnóstico de DM tipo 2 era desconhecida.

A duração média da AR no momento do diagnóstico do DM2 foi de 14,66 ( $\pm 9,94$ ; IC 95% = 8,34%-20,98%).

O tratamento realizado para AR no momento do diagnóstico de DM2 era conhecido em 13 pacientes (68,42%; IC 95% = 43,4%-87,4%). Nestes, 100% dos casos faziam uso de corticoide, com dose média de 8,26 mg/dia ( $\pm 4,0$ ; IC 95% = 5,85%-10,68%).

A média da dose de corticoide usada para tratamento da AR no momento da pesquisa está representada na tabela 12. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Tabela 12:** Média da dose de corticoide utilizada no tratamento de AR\*, no momento da pesquisa, em pacientes com e sem DM2†.

Diagnóstico de DM2	Dose de corticoide (em mg‡) (n = 127)		Valor de p§
	Média	DP	
			0,214
Presente	5,9	3,31	
Ausente	7,16	4,09	

\* Artrite reumatoide.

† Diabetes mellitus tipo 2.

‡ Miligramas.

§ Teste de T de Student.

|| Desvio padrão.

A presença de DM2 não mostrou diferença estatisticamente significativa quando relacionada à positividade/negatividade de FR e/ou antiviamentina. O mesmo aconteceu em relação ao valor de creatinina sérica. Já quando relacionada à proteinúria, o valor foi fortemente significativo ( $p = 0,008$ ). Os dados estão representados na tabela 13.

A presença de DM2 mostrou significância estatística quando relacionada à presença de dislipidemia ( $p = 0,002$ ), hipertensão ( $p = 0,001$ ) e coexistência de dislipidemia e hipertensão ( $p < 0,001$ ). Estas variáveis estão representadas na tabela 14.

**Tabela 13:** Frequência de resultados de exames laboratoriais, em relação ao diagnóstico de DM2\*.

Variáveis	DM2				Valor de p <sup>†</sup>
	Sim (n = 20)		Não (n = 124)		
	n	%	n	%	
<b>Antivimentina<sup>‡</sup></b>					0,326
Sim	12	70,59	55	57,89	
Não	5	29,41	40	42,11	
<b>Fator Reumatoide (FR)<sup>§</sup></b>					0,406
Sim	14	73,68	78	63,93	
Não	5	26,32	44	46,07	
<b>Antivimentina ou FR<sup>  </sup></b>					0,580
Sim	16	84,21	96	78,69	
Não	3	15,79	26	21,31	
<b>Antivimentina e FR<sup>¶</sup></b>					0,302
Sim	10	58,82	43	45,26	
Não	7	41,18	52	54,74	
<b>Proteinúria</b>					<b>0,008</b>
Sim	2	10,0	1	0,81	
Não	18	90,0	123	99,19	
<b>Creatinina</b>					0,415
>1,2	0	0,00	4	3,23	
≤1,2	20	100	120	96,77	

\* Diabetes mellitus tipo 2.

† Teste do qui-quadrado.

‡ Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de antivimentina no prontuário médico.

§ Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem valores de FR no prontuário médico.

|| Exclusão de 3 pacientes por não apresentarem valor de FR ou anti-MCV no prontuário médico.

¶ Exclusão de 32 pacientes por não apresentarem valores de FR e anti-MCV concomitantemente no prontuário médico.

**Tabela 14:** Frequência de comorbidades, em relação ao diagnóstico de DM2\*, em pacientes com AR<sup>†</sup>.

Variáveis	DM2				Valor de p <sup>‡</sup>
	Sim (n = 20)		Não (n = 124)		
	n	%	n	%	
<b>Dislipidemia</b>					<b>0,002</b>
Sim	20	100	81	65,32	
Não	0	0,00	43	34,68	
<b>Hipertensão</b>					<b>0,001</b>
Sim	19	95,00	70	56,45	
Não	1	5,00	54	43,55	
<b>Hipertensão e dislipidemia</b>					<b>&lt; 0,001</b>
Sim	19	95,00	26	27,37	
Não	1	5,00	69	72,63	

\* Diabetes mellitus tipo 2.

† Artrite reumatoide.

‡ Teste do qui-quadrado.

## 5. DISCUSSÃO

Este é um importante estudo que analisa a prevalência de DM e SM em pacientes com AR. O estudo da associação das doenças é necessário por serem importantes causas de morbidade, incapacidade funcional e associadas a aumento do risco cardiovascular.

O predomínio do sexo feminino neste estudo foi em proporção semelhante a outros estudos avaliando pacientes com AR em serviços de saúde. Pesquisas mostram incidência de AR 2 a 4 vezes maior no sexo feminino.<sup>4,34,35</sup> Em estudo que avaliou portadores de AR no estado de São Paulo, 86% dos pacientes eram do sexo feminino, dado que se assemelha ao estudo atual.<sup>4,36</sup>

A média de idade foi de 55,92 anos no grupo portador de AR, com idade de diagnóstico da doença e de duração da doença semelhantes às descritas em diversas pesquisas.<sup>1,4,5,8</sup> A predominância de diagnóstico da AR na faixa YORA II também foi encontrada na literatura.<sup>25</sup>

A cor predominante foi a branca, fato que é encontrado ao se avaliar a prevalência de AR na população brasileira.<sup>36</sup> A frequência de fumo também foi semelhante entre os grupos. O percentual de fumantes foi menor do que o encontrado em estudos europeus avaliando influências do cigarro em pacientes com AR,<sup>37-39</sup> fato que pode ser devido aos costumes locais.

Em relação à história familiar para a AR, em 12,5% dos casos houve relatos de história familiar positiva e em 25,7% não houve registros referentes à história familiar. Sabe-se que há fatores ambientais e genéticos implicados como fatores de risco para a AR.<sup>40</sup> Há evidências de que gêmeos monozigóticos possuem maior concordância da doença quando comparados à população.<sup>19</sup> No entanto, a agregação familiar de pacientes com AR é menos frequente que em outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e espondilite anquilosante.<sup>40</sup>

Neste estudo, os medicamentos mais utilizados para controle da dor e inflamação foram os corticoides. Em relação às DMCD as mais utilizadas foram MTX e Leflunomida. Faziam uso de drogas bloqueadoras de TNF ou outros biológicos 32,6% dos pacientes.

Os corticoides são eficazes no controle da inflamação aguda. Devido aos conhecidos efeitos colaterais dessa droga, busca-se alcançar efetividade máxima com o mínimo de efeitos

colaterais. São preconizadas doses inferiores a 10-15mg/dia.<sup>41,42</sup> No estudo atual, a dose média diária de corticoides foi de 6,98mg/dia.

As médias dos valores de VHS e PCR no estudo atual encontraram-se acima dos valores de normalidade, o que pode representar um pior prognóstico.<sup>27</sup> Porém os altos valores de desvio padrão mostram a heterogeneidade dos resultados, fato que pode ocorrer devido aos diversos padrões de doença e diferentes respostas aos tratamentos encontrados na amostra estudada.

Dos 141 pacientes em que foi feita a dosagem sérica de FR, em 62,5% o resultado foi positivo, a média dos valores foi de 293,14 ( $\pm 610,059$ ). A frequência de positivos foi semelhante à descrita em outros estudos.<sup>43,44</sup> Mota *et al.*<sup>43</sup>, em artigo de revisão, demonstraram positividade de FR em 50 a 85% dos casos. Em outra meta-análise realizada em 2007, a frequência de positivos foi de 67%.<sup>44</sup> Porém a média dos valores do atual estudo foi inferior à encontrada em outros trabalhos,<sup>11,45,46</sup> isso pode ser devido ao fato de ter sido considerado apenas o valor da última consulta e o FR pode apresentar variação no curso da doença.<sup>46,47</sup> Além disso, estudos mostram que o valor de FR correlaciona-se com a atividade da doença,<sup>1,48,49</sup> a qual pode ser avaliada pelo DAS28. Em nosso estudo, mais da metade dos pacientes apresentou baixa atividade da doença ou remissão, de acordo com os valores do DAS28.

A frequência de valores positivos para o anticorpo antivimentina foi de 59,82%, com um valor médio de 307,47 ( $\pm 298,126$ ). Este dado é semelhante ao encontrado em outros estudos.<sup>12,43</sup> Em artigo de revisão publicado em 2009, foi descrita positividade em cerca de 20% a 68% dos casos.<sup>43</sup> Matthson *et al.*<sup>12</sup> encontraram 70,7% de positividade com valor médio variando de 348-1341, de acordo com a atividade da doença. Bang *et al.*<sup>50</sup>, em estudo avaliando 1151 pacientes com AR, encontraram valor médio de antivimentina de 516,8 ( $\pm 612,4$ ).

Foi estatisticamente significativa a positividade de FR quando comparada à presença de manifestações extra-articulares ( $p = 0,003$ ). Esse dado é igualmente encontrado em outros artigos.<sup>51</sup> Em artigo de revisão publicado em 2009, foi descrito que o FR correlaciona-se estatisticamente com pior prognóstico. O mesmo artigo afirmou que níveis mais elevados associam-se a doença agressiva, presença de nódulos reumatóides e manifestações extra-articulares.<sup>43</sup> O FR também está associado a aumento da mortalidade por causas cardiovasculares.<sup>52</sup>

De acordo com o escore de atividade DAS28, no presente estudo, 36,19% dos pacientes apresentaram moderada atividade da doença, e 32,38%, doença em remissão. A minoria (7,62%) possuía alta atividade da doença.

Apenas 4 pacientes (2,78%) apresentaram dosagem sérica de creatinina acima dos valores de normalidade, o que não demonstra associação com a doença. A maioria dos portadores de AR apresenta evolução lenta de doenças renais crônicas, e a insuficiência renal aguda é incomum na AR. No entanto, não há estudos de caso-controle que determinem a frequência de doenças renais na AR.<sup>53</sup>

A presença de manifestações extra-articulares não apresentou relação significativa com anti-MCV, apesar de este anticorpo ser mais prevalente nesse grupo. Porém, quando avaliada a correlação entre manifestações extra-articulares e valores positivos de anti-MCV ou FR, a diferença foi significativa ( $p = 0,027$ ). Estudos demonstram que a vimentina é secretada e modificada por macrófagos, na dependência de sinais pró-inflamatórios, o que faz com que essa proteína seja importante para a avaliação da doença.<sup>43</sup> Valores de anti-MCV correlacionam-se com atividade da doença e marcadores, como DAS28 e VHS, podendo ainda ser utilizada para estratificação da AR.<sup>12,50</sup> Estudos mostram que a antivimentina pode ser um indicador de atividade da doença mais sensível que outros ACPA, como o anti-CCP,<sup>12,50</sup> podendo inclusive ser utilizada para monitoramento e diagnóstico da AR.<sup>50</sup>

Em relação às manifestações extra-articulares estudadas, a mais frequente foi a presença de nódulos reumatoides (48,28%), seguida pelas manifestações pulmonares (34,48%). As manifestações extra-articulares são descritas como sinais de mau prognóstico,<sup>54</sup> e mostraram-se significativamente mais frequentes nos pacientes com diagnóstico da doença na faixa YORA II ( $p = 0,016$ ). Em contrapartida, Turesson *et al.*<sup>51</sup> não encontraram relação entre a presença de manifestações extra-articulares e idade do diagnóstico. O mesmo foi visto no estudo de Hellier *et al.*<sup>55</sup>. Esse fato representa a necessidade de serem realizados mais estudos no assunto, utilizando amostras maiores.

No estudo atual não foram observados casos de pacientes com DM tipo 1. Devido à AR e o DM tipo 1 serem doenças autoimunes, estudos genéticos procuram fatores em comum para elas.<sup>19,20</sup>

Liao *et al.*<sup>20</sup> demonstraram, ao avaliar 1419 pacientes com AR, que a presença do alelo PTPN22 é comum à AR e ao DM tipo 1, sendo relacionado à coexistência das doenças. No entanto, a associação foi significativa apenas para os portadores de AR com o anticorpo anti-CCP positivo. Este mesmo estudo não evidenciou associações entre DM tipo 2 e AR. Schaub *et al.*<sup>56</sup>, avaliando correlações entre 33 doenças, evidenciaram forte similaridade entre AR e

DM tipo 1, ambas relacionadas a informações contidas em nucleotídeos presentes no cromossomo 6, próximos ao complexo de histocompatibilidade. Outro estudo, realizado na Alemanha, avaliando associações de DM tipo 1 com diversas doenças autoimunes, encontrou maior taxa de incidência de AR nos pacientes estudados.<sup>19</sup>

Não houve diferença na presença de DM2 entre os grupos portador de AR e controle. Há ainda poucos estudos correlacionando a prevalência de DM2 em pacientes com AR. Acredita-se que possíveis fatores relacionados ao aparecimento de DM2 em pacientes com AR sejam a resistência insulínica provocada pelo estado pró-inflamatório característico da doença reumática, e o uso crônico de corticoesteroides no tratamento da AR.<sup>14,17,57</sup>

Jarvinen,<sup>58</sup> em estudo com 1008 pacientes com diagnóstico de AR e 766 portadores de DM2, demonstrou que essas doenças não possuem tendência a coexistirem no mesmo paciente. Esse estudo evidenciou 13 casos em que ambas as doenças ocorriam simultaneamente; em 7 casos a primeira doença foi a AR, em 5 o DM2 teve aparecimento mais precoce e em 1 caso as duas doenças foram diagnosticadas simultaneamente. Em 9 casos não houve agravamento dos sintomas, em 2 casos houve agravamento da AR pelo aparecimento de DM2 e em um caso houve agravamento do DM2 pelo aparecimento da AR.

Schaub *et al.*<sup>56</sup>, no mesmo estudo em que evidenciou associação entre DM tipo 1 e AR, não encontraram significância na coexistência de DM tipo 2 e AR. O mesmo foi encontrado por Liao *et al.*<sup>20</sup>, em estudo com 1419 pacientes com diagnóstico de AR.

Por outro lado, Solomon *et al.*<sup>14</sup> concluíram, após avaliar 48718 pacientes com AR, que a taxa de incidência de DM2 nesse grupo foi de 8,6/1000 pessoas/ano, enquanto no grupo controle – não portador de AR – foi de 5,8/1000 pessoas/ano. As taxas de incidência de DM2 foram maiores em pacientes em uso crônico de corticoesteroides ou altas doses de medicamentos imunossupressores. Han *et al.*<sup>59</sup> demonstraram que doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, bem como o DM2, foram mais comuns nos pacientes portadores de AR.

Quanto ao risco cardiovascular associado à AR, o Estudo CARRÉ<sup>18</sup> acompanhou de forma prospectiva, durante 5 anos, 363 pacientes com diagnóstico de AR, e concluiu que o risco cardiovascular associado à AR é semelhante ao risco cardiovascular associado ao DM2. Outros estudos encontraram resultados semelhantes.<sup>60,61</sup>

O tratamento realizado para o DM2 busca manter níveis de hemoglobina glicosilada inferiores a 6,5%.<sup>62</sup> No estudo atual, a principal droga utilizada foi a metformina, em segundo lugar a glibenclamida e apenas 1 paciente fazia uso de insulina. Esses dados estão de acordo com os preconizados pelo Consenso de Associações Médicas de 17 países Latinoamericanos, incluindo o Brasil.<sup>63</sup> Segundo este consenso, a metformina é a droga de escolha ao se iniciar o

tratamento medicamentoso do DM2. Em caso de contra-indicação ao seu uso é preconizado o início do tratamento com sulfonilureias (como a glibenclamida). Nos casos em que não é alcançado um controle glicêmico adequado após três meses de tratamento com metformina, o esquema preconizado é a associação de uma sulfonilureia. O uso de insulina é indicado quando ocorre falha do tratamento apesar da associação de antidiabéticos orais com diferentes mecanismos de ação.<sup>63</sup>

A presença de história familiar positiva para DM2 foi de 40%, semelhante à encontrada em outros estudos nacionais, que encontraram frequências de 22 a 50,5%.<sup>64,65</sup>

O estudo não encontrou diferença estatística em relação à média da idade de diagnóstico de DM2 entre os grupos portador de AR e controle. Nesta casuística, a média da idade do diagnóstico de DM2 encontrada no grupo portador de AR foi de 53,88 anos, no grupo controle a média de idade foi de 51,33 anos. Esses valores foram semelhantes ao encontrado em estudo realizado na Finlândia, considerando portadores de AR e DM2, cuja idade média de aparecimento do DM2 foi de 53,76 anos.<sup>58</sup>

Não houve diferença estatística entre as médias da dose de corticoide utilizada por pacientes com ou sem o diagnóstico de DM2, sendo inclusive menor nos portadores de DM2. Um dos efeitos colaterais do uso de corticoide é o aumento dos níveis glicêmicos.<sup>14,17,41</sup> Esse dado mostra que, no estudo atual, acredita-se que o uso de corticoides não esteja relacionado ao aparecimento de DM2.

O presente estudo não evidenciou relação entre o diagnóstico de DM2 e a positividade/ negatividade de FR e/ou anti-MCV, combinados ou isoladamente. Não foram encontrados estudos correlacionando a presença de DM2 com anti-MCV em pacientes com AR.

Em relação ao FR, Tomasson *et al.*<sup>52</sup> demonstraram, em estudo avaliando 11872 pacientes com AR, que a presença de DM2 foi mais comum nos casos de FR positivo ( $p = 0,03$ ). Entretanto, da mesma forma que o estudo atual, Liao *et al.*<sup>20</sup>, ao avaliar 1419 pacientes com AR, dentre os quais 927 possuíam FR positivo, concluíram que não havia correlação entre presença de DM2 e positividade de FR. Esse estudo também mostrou que o mesmo ocorre em relação ao valor de anti-CCP.

A presença de manifestações extra-articulares foi maior nos portadores de DM2, porém não foi encontrada significância estatística na correlação. A presença de manifestações extra-articulares está associada a um pior prognóstico entre os portadores de AR,<sup>51</sup> no entanto não foram encontrados outros estudos associando a relação entre manifestações extra-articulares e o diagnóstico de DM2 em portadores de AR.

A presença de proteinúria foi significativamente maior entre os portadores de DM2. No atual estudo, 10% dos pacientes com DM2 apresentaram proteinúria, dado semelhante ao encontrado em outras pesquisas avaliando pacientes com DM2.<sup>66,67</sup> Este fato demonstra que, no presente estudo, a presença de proteinúria parece estar ligada ao DM2, sem ter a lesão renal acelerada pela coexistência de AR.

Não foi evidenciada diferença na prevalência de SM entre os grupos controle e AR. No entanto, quando considerados os pacientes com DM2 no grupo portador de AR, todos apresentavam critérios para SM ( $p < 0,001$ ). Dos 20 pacientes com DM2 no grupo portador de AR, 19 apresentavam HAS associada e os 20 possuíam também dislipidemia. Esse dado foi consistente com o estudo de Mok *et al.*<sup>68</sup>, que, ao avaliar 651 pacientes com AR, não conseguiram demonstrar uma prevalência aumentada de SM em relação aos controles.

A prevalência de SM observada no estudo atual foi de 13,89%. Tal resultado foi semelhante ao encontrado por Dessein *et al.*<sup>69</sup>, que demonstraram prevalência de SM entre 14-19% dos pacientes com AR. De acordo com revisão sistemática realizada na Universidade de São Paulo, observou-se que a prevalência de SM foi maior entre os portadores de AR e esteve associada com piora da atividade da doença e marcadores inflamatórios.<sup>57</sup>

Karvounaris *et al.*<sup>23</sup>, ao estudar um grupo de 200 pacientes com AR e 400 no grupo controle, concluíram que a prevalência de SM entre os portadores de AR (44%) foi pouco maior em relação ao controle (41%), com diferença significativa ( $p = 0,05$ ). Esse estudo também observou que a presença de SM estava associada à atividade da doença moderada a grave ( $DAS\ 28 > 3,2$ ). Tal correlação é uma evidência indireta do papel da inflamação crônica na SM. Os mesmos pesquisadores demonstraram que, após 3 meses de tratamento com drogas bloqueadoras do TNF, houve melhora significativa na resistência insulínica ( $p=0,01$ ).<sup>70</sup>

Chung *et al.*<sup>71</sup> demonstraram que, além de a prevalência de SM ser maior em pacientes com AR, também foi maior em pacientes com maior duração da doença. Dao *et al.*<sup>72</sup> demonstraram que mulheres com AR precoce tiveram maior prevalência de SM, associada à piora dos marcadores inflamatórios, à atividade da doença e ao menor uso de MTX.

## 6. CONCLUSÕES

- 1- Não foram evidenciados casos de DM tipo 1 entre os portadores de AR ou entre o grupo controle.
- 2- A prevalência de DM tipo 2 foi semelhante entre os portadores de AR e o grupo controle.
- 3- Não houve diferença significativa em relação à positividade/negatividade do anticorpo antivimentina e a presença de DM tipo 2.
- 4- A presença de fator reumatoide positivo não teve associação com o diagnóstico de DM tipo 2.
- 5- Não houve diferença significativa entre os pacientes com ou sem o diagnóstico de DM tipo 2 em relação aos critérios de atividade da AR .
- 6- A dose diária e não cumulativa de corticoide, analisada durante o estudo, em pacientes com AR não mostrou relação com a presença de DM tipo 2.
- 7- A coexistência de DM tipo 2 e AR associou-se significativamente à síndrome metabólica.
- 8- A prevalência de SM foi semelhante entre os grupos portador de AR e controle.

## REFERÊNCIAS

1. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. Oct 2005;12(3):153-165.
2. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol*. Apr 1984;11(2):158-161.
3. Pinals RS. Survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Apr 1987;30(4):473-475.
4. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Reumatol*. 2007;47(2):84-90.
5. Laurindo IMM, Pinheiro GdRC, Ximenes AC, et al. Consenso brasileiro para diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2002;42(6):355-361.
6. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum*. May 1996;39(5):713-722.
7. Hoffmann M, Hayer S, Steiner G. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis; induction of arthritogenic autoimmune responses by proinflammatory stimuli. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2009;1173:391-400.
8. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. Aug 1994;33(8):735-739.
9. Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet*. May 8 2004;363(9420):1544-1546.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Mar 1988;31(3):315-324.
11. Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER, Pruijn GJ, vanVenrooij WJ. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta*. Dec 2004;350(1-2):17-34.
12. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum*. Jan 2008;58(1):36-45.
13. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. Oct 2010;50(5):481-483.
14. Solomon DH, Love TJ, Canning C. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010.
15. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. Jan 2011;34 Suppl 1:S11-61.
16. MS/SVS/CGDANT. Indicadores de Fator de Risco e Proteção. 2008; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2009/g01.def>. Accessed 04/13, 2011.
17. Tentolouris N, Arapostathi C, Voulgari C, Grammatikou S, Andrianakos A, Sfikakis PP. The effect of diabetes mellitus on the prevalence of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Diabet Med*. Aug 2008;25(8):1010-1011.

18. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. Sep 2009;68(9):1395-1400.
19. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. Mar 2009;60(3):661-668.
20. Liao KP, Gunnarsson M, Kallberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Mar 2009;60(3):653-660.
21. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Feb 2004;24(2):e13-18.
22. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis - the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. Oct-Dec 2009;34(4):590-598.
23. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis*. Jan 2007;66(1):28-33.
24. Portal da Saúde. 2011; [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=30860](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=30860). Accessed 04/13, 2011.
25. El-Labban AS, Omar HA, El-Shereif RR, Ali F, El-Mansoury TM. Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and EORA) Among a Group of Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010;3:25-31.
26. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Jun 15 2008;59(6):762-784.
27. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. Sep 2005;52(9):2625-2636.
28. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. Jan 1995;38(1):38-43.
29. How to use the DAS28. <http://www.das-score.nl/howto1.htm>. Accessed 04/13, 2011.
30. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*. Jan 2009;32 Suppl 1:S13-61.
31. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. Dec 17 2002;106(25):3143-3421.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. Dec 2003;42(6):1206-1252.
33. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2007;30(1):8-13.

34. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. Mar 2004;31(3):594-597.
35. Alam SM, Kidwai AA, Jafri SR, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis in a tertiary care unit, Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. Feb 2011;61(2):123-126.
36. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. Jun 2010;50(3):235-248.
37. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. Apr 2011;23(2):92-98.
38. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:508-511.
39. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*. Apr 15 2002;112(6):465-471.
40. Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. Feb 2005;34(4):662-667.
41. Saag KG. Low-dose corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: balancing the evidence. *Am J Med*. Dec 29 1997;103(6A):31S-39S.
42. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Temas de Reumatologia Clínica*. 2009;10(1):6-14.
43. Mota LMHd, Laurindo IMM, Neto LLdS. Novos marcadores laboratoriais em artrite reumatoide inicial. *Brasília Med*. 2009;46(4):355-361.
44. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. Jun 5 2007;146(11):797-808.
45. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. Sep 2010;69(9):1580-1588.
46. Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes AR, Andrade LE. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res*. Mar 2008;41(3):188-192.
47. Suresh E. Recent advances in rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*. Apr 2010;86(1014):243-250.
48. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
49. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. Dec 2004;50(12):3776-3782.
50. Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. Aug 2007;56(8):2503-2511.

51. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Jan 2007;66(1):70-75.
52. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis*. Sep 2010;69(9):1649-1654.
53. Marszalek A, Skoczylas-Makowska N, Kardymowicz A, Manitius J. Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature. *Pol J Pathol*. 2010;61(4):229-233.
54. Meyer O, Combe B, Elias A, et al. Autoantibodies predicting the outcome of rheumatoid arthritis: evaluation in two subsets of patients according to severity of radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. Nov 1997;56(11):682-685.
55. Hellier JP, Eliaou JF, Daures JP, Sany J, Combe B. HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. May 2001;60(5):531-533.
56. Schaub MA, Kaplow IM, Sirota M, Do CB, Butte AJ, Batzoglu S. A Classifier-based approach to identify genetic similarities between diseases. *Bioinformatics*. Jun 15 2009;25(12):i21-29.
57. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev*. Mar 2009;8(5):415-419.
58. Jarvinen KA. A study of the interrelations of rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis*. Sep 1950;9(3):226-230.
59. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. Nov 2006;33(11):2167-2172.
60. Sodergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Ohman ML, Wallberg-Jonsson S. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Feb 2007;66(2):263-266.
61. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. Feb 2010;69(2):325-331.
62. Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. Apr 2010;69(4):629-630.
63. Guzman JR, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, et al. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. Dec 2010;28(6):463-471.
64. Ortiz MC, Zanetti ML. [Survey on risk factors for type 2 diabetes mellitus at a higher education institution]. *Rev Lat Am Enfermagem*. May 2001;9(3):58-63.
65. Goldenberg P, Franco LJ, Pagliaro H, Silva R, Santos CA. [Self-reported diabetes mellitus in the city of Sao Paulo: prevalence and inequality]. *Cad Saude Publica*. Jan 1996;12(1):37-45.
66. Jha P, Das BK, Shrestha S, et al. Glycemic status, lipid profile and proteinuria in diabetic nephropathy. *JNMA J Nepal Med Assoc*. Apr-Jun 2010;49(178):143-146.
67. Graham UM, Magee GM, Hunter SJ, Atkinson AB. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: a study of outpatient care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic. *Ulster Med J*. May 2010;79(2):57-61.

68. Mok CC, Ko GT, 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 (Hoboken)*. Feb 2011;63(2):195-202.
69. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. Dec 2006;33(12):2425-2432.
70. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):207.
71. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. Feb 2008;196(2):756-763.
72. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R218.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

## **ANEXOS**

## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Estamos realizando um levantamento de dados dos pacientes com artrite reumatoide atendidos no ambulatório de reumatologia deste hospital. Esta análise é fundamental para avaliação do perfil dos pacientes portadores desta doença, possibilitando melhorar o atendimento, o tratamento e as possíveis doenças a ela associadas. Além disto, possibilita a organização e formação de banco de dados para futuras pesquisas realizadas pelo serviço. Os dados serão coletados através da história clínica, resultado de exames e revisão do prontuário e serão preenchidos em formulários específicos. Não será realizada nenhuma intervenção terapêutica ou diagnóstica, apenas anotações do caso clínico de cada paciente. Isto significa que só utilizaremos os dados contidos em seu prontuário, não sendo necessária entrevista ou consulta adicional.

Seus dados pessoais não serão revelados na pesquisa. Em caso de dúvidas estaremos a disposição para maiores explicações. Você não é obrigado a autorizar a coleta de dados se não quiser. Em caso de desistência, você poderá ligar para os telefones (48) 9167-7766 ou (48) 9957-3995 e solicitar a retirada de seus dados de nossa pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_,  
número de identidade \_\_\_\_\_ autorizo a equipe de pesquisadores deste projeto a utilizar as informações contidas em meu prontuário para relato de caso clínico/ trabalho científico e publicação subsequente em congresso ou revista.

Declaro que recebi orientações do médico/acadêmico \_\_\_\_\_ quanto a metodologia do trabalho, relato, publicação e sigilo de dados.

\_\_\_\_\_  
Dr Ivânio Alves Pereira  
Pesquisador Responsável

\_\_\_\_\_  
Martina Dalcegio  
Pesquisador principal

**Paciente / Responsável:** \_\_\_\_\_

Assinatura : \_\_\_\_\_

Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## ANEXO II

### PROTOCOLO PESQUISA – COMORBIDADES NA ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ANTIVIMENTINA

Dados pessoais			
Iniciais	Prontuário	Idade	
Sexo	Cor/ etnia		
Fumo atual	Fumo pregresso		

AR	
Idade do diagnóstico	Duração da doença
História Familiar	

Laboratório			
VHS	FR	Glicemia de jejum	Creatinina
PCR	Antivimentina	HbA1c	Proteinúria

Tratamento atual (S/N)			
MTX (dose)	Antimalárico	AINH	Ácido fólico
Leflunomida	Corticoide (dose)	TNF	Outro biológico

Escore DAS-28		
Manifestações extra-articulares (S/N)	Pulmão (S/N)	Bronquiectasia (S/N) Envolvimento pulmonar intersticial (S/N)
	Nódulos (S/N)	
	Vasculites (S/N)	
	Sd Sjögren (S/N)	

Diabetes (S/N)			
Tipo (I/II)	Idade do dx (anos)	Duração da AR no momento do dx (anos)	Hx familiar (S/N)
Tto (S/N)	Insulina (S/N)	Metformina (S/N)	Glibenclamida (S/N)   Outro: (S/N)

Tratamento utilizado no momento do diagnóstico – Diabetes			
MTX (dose)	Antimalárico	AINH	Ácido fólico
Leflunomida	Corticoide (dose)	TNF	Outro biológico

Dislipidemia (S/N)
HAS (S/N)

## ANEXO III

**PROTOCOLO PESQUISA – COMORBIDADES NA ARTRITE REUMATOIDE E  
SUA ASSOCIAÇÃO COM ANTIVIMENTINA - GRUPO CONTROLE**

**Dados Pessoais**

Iniciais	Prontuário
Idade	
Sexo	Cor/ etnia
Fumo atual	Fumo pregresso

**Comorbidades**

<b>Doença</b>	<b>Sim /Não</b>	<b>Idade de aparecimento</b>
Diabetes Mellitus		

**Sim/Não**

HAS
Dislipidemia

**Dislipidemia**

Uso de estatinas (S/N):

Valores anteriores ao uso de estatinas:

<input type="radio"/> LDL	TGL
<input type="radio"/> HDL	Colesterol total

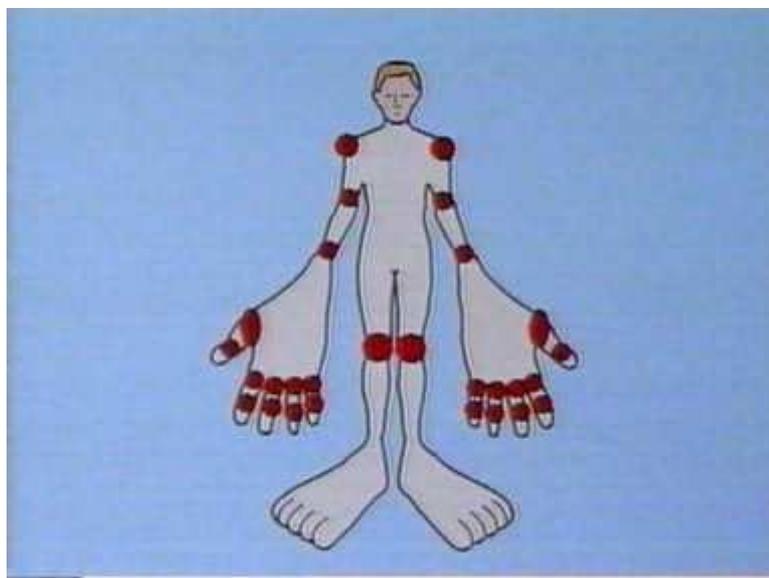
**ANEXO IV**

Ilustração das articulações consideradas no DAS28. [Disponível em <http://www.das-score.nl/howto3.htm>. Acessado em 13/04/11]

## FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: \_\_\_\_\_

ALUNO: \_\_\_\_\_

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

NOTA

1. FORMA .....

2. CONTEÚDO .....

3. APRESENTAÇÃO ORAL .....

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO .....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Assinatura: \_\_\_\_\_