
Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

**ESTUDO DA OBESIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE
DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E PELA AVALIAÇÃO
DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto

Belo Horizonte – MG

2015

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

**ESTUDO DA OBESIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE
DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E PELA AVALIAÇÃO
DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

Orientador: Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Co-orientadora: Profa. Adriana Maria Kakehasi

Belo Horizonte

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós- Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizio Afonso Nunes

Vice-Diretor

Prof. Humberto José Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador

Profa. Suely Meireles Rende

Colegiado

Representantes Docentes

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Rosângela Teixeira

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Representante Discente

Andréa de Lima Bastos



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA

MARIA FERNANDA BRANDÃO DE RESENDE GUIMARÃES

Realizou-se, no dia 07 de dezembro de 2015, às 08:00 horas, Sala 166, 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **ESTUDO DA OBESIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E PELA AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL**, apresentada por **MARIA FERNANDA BRANDÃO DE RESENDE GUIMARÃES**, número de registro 2013654442, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade - Orientador (UFMG), Profª. Adriana Maria Kakehasi - Coorientadora (UFMG), Profª. Cristina Costa Duarte Lanna (UFMG), Profª. Maria Marta Sarquis Soares (UFMG), Profª. Bárbara Campolina Carvalho Silva (UnibH), Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr (UFRGS).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2015.

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade (Doutor)

Profª. Adriana Maria Kakehasi (Doutora)

Profª. Cristina Costa Duarte Lanna (Doutora)

Profª. Maria Marta Sarquis Soares (Doutora)

Profª. Bárbara Campolina Carvalho Silva (Doutora)

Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr (Doutor)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO DA OBESIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E PELA AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

MARIA FERNANDA BRANDÃO DE RESENDE GUIMARÃES

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 07 de dezembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade - Orientador
UFMG

Prof. Adriana Maria Kakehasi - Coorientadora
UFMG

Prof. Cristina Costa Duarte Lanna
UFMG

Prof. Maria Marta Sarquis Soares
UFMG

Prof. Bárbara Campolina Carvalho Silva
UnBH

Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr
UFRGS

Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2015.

Aos meus amores, Henrique e Lucas

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Marcus Vinícius Melo Andrade, pela oportunidade.

À minha co-orientadora, Professora Adriana Maria Kakehasi, por todo apoio, enorme disponibilidade, pelo acompanhamento durante todas as etapas, pelos ensinamentos e pela amizade.

À colega Maria Raquel da Costa Pinto pela parceria durante a condução desse projeto.

À Professora Carla Jorge Machado pela disponibilidade e ensinamentos.

A toda equipe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, aqui representada pela Professora Gilda Aparecida Ferreira, pelo apoio e pelo convívio.

À minha família, especialmente aos meus pais, Alice e José, por serem meu porto seguro e maiores exemplos.

Ao meu amor e grande companheiro, Daniel, por estar sempre ao meu lado e entender todos os momentos de ausência.

Aos meus filhos, Henrique e Lucas, por serem minha grande inspiração e razão de seguir em frente.

RESUMO

Introdução

Artrite reumatoide (AR) constitui um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). Obesidade e inflamação sistêmica podem ser fatores contribuintes para o maior risco cardiovascular vistos nessa população. O processo inflamatório sistêmico da AR pode modificar a relação entre gordura corporal e massa magra, resultando na inadequação do índice de massa corporal (IMC) ou da medida da circunferência de cintura (CC) como parâmetros para caracterizar obesidade.

Objetivos

Estabelecer a relação entre níveis circulantes de citocinas inflamatórias e adipocinas e obesidade numa população com AR, definida por índices antropométricos e por absorciometria com raio-X de dupla energia (DXA). Determinar um marcador sorológico de obesidade nessa população. Avaliar a necessidade de definição de novos pontos de corte para medidas antropométricas habituais (IMC e CC) em mulheres com AR, através da comparação entre essas medidas e índices de composição corporal obtidos pela DXA.

Métodos

Estudo transversal em pacientes com AR, incluídos consecutivamente dentre os indivíduos em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A atividade de doença foi avaliada através de exame clínico e laboratorial com cálculo de DAS28 e CDAI. Foi realizada a medida de CC e o cálculo do IMC no mesmo dia da realização da composição corporal pela DXA (Hologic, modelo Discovery W). Os níveis circulantes de IL-6, TNF alfa, IL-1 β , leptina e adiponectina foram mensurados em amostra única de sangue periférico.

Resultados

Noventa e nove pacientes foram incluídos, média de idade 54 \pm 11,1 anos, 89 (89,9%) pacientes do sexo feminino. O diagnóstico de obesidade na amostra foi de 31,3% pelo IMC, 85,9% pela CC e 57,6% pela DXA. Considerando o resultado da DXA como padrão ouro, o valor de IMC acima de 25 foi o mais adequado para definição de obesidade nas pacientes com AR, apresentando sensibilidade 80% e especificidade de 60%. Para CC, com 80% de sensibilidade e de 35% de especificidade, o valor encontrado foi de 86 cm para se detectar a obesidade. A leptina se correlacionou positivamente com a obesidade nos três métodos utilizados e o ponto de corte de 6,52 foi utilizado como marcador de obesidade nessa população.

Conclusões

Os pontos de corte convencionalmente utilizados para determinação de obesidade através de índices antropométricos não foram adequados para os pacientes com artrite reumatoide. A leptina pode ser um bom marcador de obesidade em pacientes com artrite reumatoide, já que se correlaciona com a gordura corporal total pela DXA. Devido ao elevado risco cardiovascular a que estão submetidos esses pacientes, ressaltamos a necessidade de validação dos resultados do presente estudo.

ABSTRACT

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Obesity and systemic inflammation may be contributing factors to increase cardiovascular risk in this population. The systemic inflammatory process of RA can modify the relationship between body fat and lean mass and standard anthropometric measures used to diagnose obesity in the general population may not have the same performance in these patients.

Objectives

To establish the relationship between circulating levels of inflammatory cytokines and adipokines and obesity in people with RA defined by anthropometric measures and by X-ray absorptiometry dual energy absorptiometry (DXA). To identify an obesity biomarker in patients with RA. To determine cut-off points for body mass index (BMI) and waist circumference (WC) for detecting obesity in women with RA by comparing these standard measures to a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)-based obesity criterion.

Methods

Cross-sectional observational study in RA patients, consecutively included among individuals followed at the Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas da UFMG. Disease activity was assessed by clinical and laboratory examination with calculation of DAS28 and CDAI. The measurement of WC and the BMI calculation was performed on the same day of body composition by DXA (Hologic, Discovery W model). Circulating levels of IL-6, TNF α , IL-1 β , leptin and adiponectin were measured in a single sample of peripheral blood.

Results

Ninety-nine patients were included, mean age 54 ± 11.1 years, 89 (89.9%) female patients. The diagnosis of obesity in the sample was 31.3% by BMI, 85.9% by WC and 57.6% by DXA. Cut-off points were identified for anthropometric measures to better approximate DXA estimates of percent body fat: BMI value ≥ 25 kg/m² was the best for definition of obesity in female patients with RA, with sensitivity of 80% and specificity of 60%. For WC, with 80% of sensitivity and 35% of specificity, the best value to detect obesity was 86 cm. Leptin correlated with obesity by the three methods: BMI, waist circumference and DXA. This correlation was stronger with DXA, which is the gold standard. The cutoff point of 6.52 ng/ml of leptin was defined as obesity marker in this population.

Conclusions

The traditional cut-off points used for obesity were not suitable for our sample. For this female RA population, BMI cut-off point of 25 kg/m² and WC cut-off point of 86 cm were

better to detect obesity. Leptin may be a good marker of obesity in patients with rheumatoid arthritis, since it is correlated with total body fat by DXA . Due to the high cardiovascular risk to which these patients are submitted, we emphasize the necessity to validate the results of this study .

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*

ADSF: fator específico do adipócito

AHA: *American Heart Association*

AINE: anti-inflamatório não esteroide

AGLs: ácidos graxos livres

ApoB100: apolipoproteína B 100

AVE: acidente vascular encefálico

AR: artrite reumatoide

BIA: impedância bioelétrica ou bioimpedância

CC: circunferência de cintura

CETPs: ésteres de colesterol

DCV: doença cardiovascular

DMII: diabetes melito tipo II

DXA: absorciometria por dupla emissão de raios-x

FDA: *US Food and Drug Administration*

EGF: fator de crescimento epitelial

EGIR: *European group for the study of insulin resistance*

FR: fator reumatoide

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HCgp-39: glicoproteína 39 da cartilagem humana

HDL: lipoproteína de alta densidade

IDF: *International Diabetes Federation*

IL: interleucina

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipoproteína de baixa densidade

MAPK: proteína quinase ativada por mitógenos

MMP-1 e MMP-3: metaloproteinases 1 e 3

NAD: nicotinamida adenina dinucleotídeo

NCEP-ATPIII: *Adult treatment panel III of the national cholesterol education program*

NF- κ B: fator de transcrição nuclear kappa- β

NO: óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

PCR: proteína C reativa

QUEST-RA: *quantitative standard monitoring of patients with rheumatoid arthritis*

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona

RANK: receptor ativador do fator nuclear kappa- β

RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa- β

RCV: risco cardiovascular

RI: resistência à insulina

RNM: ressonância nuclear magnética

SM: síndrome metabólica

SNS: sistema nervoso simpático

TA: tecido adiposo

TAS: tecido adiposo subcutâneo

TAV: tecido adiposo visceral

TC: tomografia computadorizada

TCR: receptores de células T

TGL: triglicerídeos

TGF- β : fator beta de crescimento transformador

TNF α : fator de necrose tumoral α

TREG: células T regulatórias

VCAM-1: molécula de adesão da célula vascular 1

VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular

VHS: velocidade de hemossedimentação

VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	16
1.1 ARTRITE REUMATOIDE	16
1.2 SÍNDROME METABÓLICA	19
1.3 OBESIDADE	26
1.4 SÍNDROME METABÓLICA NA ARTRITE REUMATOIDE.....	30
1.4.1 RCV na Artrite reumatoide	30
1.4.2 Síndrome Metabólica na Artrite reumatoide	31
1.5 ADIPOCINAS NA ARTRITE REUMATOIDE	32
1.5.1 Leptina e Artrite reumatoide	33
1.5.2 Adiponectina e Artrite reumatoide.....	34
1.5.3 Resistina e Artrite reumatoide.....	35
1.5.4 Visfatina e Artrite reumatoide.....	35
1.6 COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ARTRITE REUMATOIDE.....	36
1.6.1 Absorciometria por dupla emissão de raio-X – DXA.....	39
2 JUSTIFICATIVA	42
3 OBJETIVOS	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
5 ARTIGO 1.....	61
6ARTIGO 2.....	80
7CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	100
APÊNDICES.....	101
PROTOCOLO DE PESQUISA.....	101
TERMO DE CONSENTIMENTO.....	120
INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	125
APROVAÇÃO COEP.....	140

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune, sistêmica, inflamatória e de origem desconhecida que afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial (1). O processo patológico se inicia na sinóvia e, portanto, qualquer articulação sinovial pode ser acometida, apesar de normalmente predominar nas pequenas articulações de mãos e pés. Diversos mediadores inflamatórios se correlacionam de modo que a via final leva a inflamação persistente que causa a destruição de cartilagem e do tecido ósseo (2).

Além do processo articular, a inflamação é sistêmica e capaz de levar a alterações em diversos órgãos e tecidos (2, 3). Grande variedade de manifestações é possível ao longo do curso da doença, com quadro clínico que pode levar a deformidade articular com incapacidade funcional e acometimento hematológico, neurológico, pulmonar ou cardiovascular (4).

A inflamação persistente leva à destruição articular, deformidade e limitação de função, o que resulta em piora significativa da qualidade de vida (5). Estudo americano da década de 90 mostrou que as taxas de incapacidade para o trabalho em diferentes grupos de pacientes com AR variavam entre 51 a 60% (6).

Apesar do conhecimento crescente acerca de sua epidemiologia e seus aspectos genéticos e imunológicos, a AR ainda é uma enfermidade de causa desconhecida (4, 7). Acredita-se que tanto componentes ambientais, como o tabagismo, quanto genéticos influenciem o seu desenvolvimento (8). Trata-se de doença em que há, desde a fase inicial pré-articular, perda da autotolerância e consequente autoimunidade, traduzidas pela ativação linfocitária e produção de autoanticorpos (4).

No desenvolvimento da doença ocorre a participação tanto do sistema inato quanto do adaptativo (4, 7). A formação de novos vasos sanguíneos na sinóvia e a migração de leucócitos para o compartimento sinovial é observada já em fases iniciais da AR. Essa migração celular ocorre através da ativação do endotélio e é induzida pelo aumento da expressão de moléculas de adesão e de quimiocinas (7, 9, 10). As células T são abundantes no

tecido sinovial e sua ativação através das células apresentadoras de antígeno são essenciais para a sinovite (7).

A AR é considerada doença com resposta predominantemente do tipo Th1 embora a participação da resposta Th17 venha sendo constantemente comprovada nos estudos (4, 11). As interleucinas (IL) -1 β , 6, 21, 23 e o fator beta de crescimento transformador (TGF- β) estimulam a diferenciação do linfócito Th17 (4, 5). Células Th17 são subtipos que produzem IL-17A, 17F, 21, 22 e o fator de necrose tumoral α (TNF α) (11, 12). As citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , 6, 21 e 23 induzem a diferenciação da via Th17 e suprimem a ativação das células T regulatórias (TREG). Esse desequilíbrio entre as células Th17 e as células TREG é importante na propagação da inflamação (11, 13). Ativados, os linfócitos estimulam os monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzirem mais citocinas como IL-1, IL-6 e o TNF α , fundamentais no processo de inflamação da AR, além de metaloproteínases que degradam a cartilagem e osso subcondral. Assim, citocinas ativam outras células e levam a uma maior produção de citocinas, criando uma rede pró-inflamatória (4).

Essas citocinas contribuem para a disfunção imune e para as lesões imunomediadas em órgãos alvo. O TNF α é importante para a promoção da angiogênese, aumenta a proliferação dos linfócitos T e B, além de induzir outras citocinas e quimiocinas inflamatórias e a supressão de células TREG (14). Além disso, o TNF α estimula os fibroblastos da sinóvia a sintetizarem colagenase (metaloproteinase) e promove estímulo à reabsorção óssea. A presença de drogas que realizam o bloqueio do TNF α já faz parte da prática clínica, com eficácia comprovada no controle da AR (5).

As erosões ósseas encontradas na AR acontecem como consequência da perda de tecido cartilaginoso e ósseo, pela presença da inflamação no local, crescente e prolongada, além da indução da osteoclastogênese pelas IL- 1, 6 e 17 (7, 15). Na doença em atividade existe um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. Isso decorre de um desequilíbrio entre o RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa- β), osteoprotegerina e RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa- β); os quais participam da maturação e ativação de osteoclastos. Na membrana sinovial dos pacientes com AR encontra-se uma maior expressão de RANKL nos locais de erosões ósseas(16).

A IL-6 também se destaca na AR, age estimulando a produção de autoanticorpos, ativando leucócitos e osteoclastos, está envolvida na diferenciação dos linfócitos B, regula o metabolismo lipídico, estimula a diferenciação das respostas Th1 e Th17 e promove produção das proteínas de fase aguda e hepcidina (7). O bloqueio do receptor de IL-6 também é eficaz na AR (17-19), melhorando sinais e sintomas clínicos da doença, além de retardar a progressão radiográfica.

O papel das células B na AR parece ser importante, uma vez que observou-se que a terapia de depleção de células B CD20+, através de medicação denominada rituximabe foi eficaz nessa doença (20). As células B podem ter papel na AR através da apresentação de antígenos e da produção de citocinas e do fator reumatoide (FR). O tratamento com rituximabe nem sempre diminui os níveis de autoanticorpos na AR, o que sugere que sua ação nas células B não está diretamente relacionada à produção de autoanticorpos, mas, principalmente, à respostas do sistema adaptativo mediadas por citocinas e pela interação com os linfócitos T (5).

Pacientes com AR morrem precocemente quando comparados à população em geral (21), estimando-se que a sobrevida seja diminuída em até uma década (22). Essa mortalidade se deve especialmente ao aumento do risco cardiovascular (RCV), que totaliza aproximadamente metade das causas de morte dos portadores de AR em coortes internacionais (23, 24). Meta-análises de estudos observacionais mostraram que, nos pacientes com AR, o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular é 50 a 60% maior do que na população geral (25-28). Isso está especialmente ligado ao processo de aterosclerose acelerada que não é totalmente explicado pela presença dos fatores de risco tradicionais (29, 30). Os mecanismos que levam ao aumento do RCV na AR são complexos e podem se relacionar com a inflamação crônica, com a predisposição genética e com o uso de glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (7, 31-34).

Citocinas inflamatórias, reagentes de fase aguda como a proteína C reativa (PCR), imunocomplexos e partículas lipídicas modificadas podem promover ativação endotelial e, assim, instabilizar placas ateroscleróticas (35). As citocinas também são capazes de induzir a resistência à insulina em músculos e tecido adiposo (TA) (7).

1.2 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) representa um problema de saúde pública universal e apresenta prevalência mundial crescente (36). Trata-se de um conjunto de fatores clínicos, metabólicos e bioquímicos interligados, cuja presença aumenta em cinco vezes o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo II (DMII) e em duas vezes o risco de doença cardiovascular (DCV) nos cinco a dez anos seguintes (37-39).

A discussão em torno dessa síndrome se iniciou em 1923, quando Kylin demonstrou a associação entre hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia e gota (40). Mais tarde, observou-se a frequente associação entre obesidade visceral e anormalidades metabólicas encontradas na DCV e no DMII (36).

A prevalência de SM varia de 10% a 84% , dependendo da região, sexo, idade, raça e etnia da população estudada, bem como do critério de SM utilizado (41, 42). Em geral, a estimativa da *International Diabetes Federation* (IDF) é de que um quarto da população mundial tenha SM (43). Idade, condição socioeconômica elevada, sedentarismo e índice de massa corporal (IMC) aumentado estão significativamente associados à SM (36, 44). Aumento maior do que 2,25 quilos no peso corporal ao longo de 16 anos levou a um aumento de 45% no risco de desenvolver a SM (45).

Em 1999 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios de classificação para SM (46). Outras definições foram posteriormente propostas pelo *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR)(47) em 1999, e pelo *Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program* (NCEP- ATP III)- *American Heart Association* (AHA) em 2001(48). A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) também definiu seus critérios em 2003 (49) e as últimas definições de SM foram elaboradas em 2005 pelo NCEP III (38) e pela IDF (43).

Todas essas definições contemplam a existência de resistência à insulina (RI) com avaliação da glicemia de jejum e da insulina (50), além da presença de obesidade abdominal, HAS, aumento dos níveis de triglicerídeos (TGL) e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (51). As diferenças estão nos pontos de corte dos componentes e nos critérios de obesidade (52), como mostra a Tabela 1. Outras alterações que se associam a esses fatores de

risco, mas não fazem parte da definição de SM são: hiperfibrinogenemia, aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (Tipo 1) (PAI-1), diminuição do ativador do plasminogênio tecidual, nefropatia, microalbuminúria e hiperuricemia(53).

Tabela 1 – Parâmetros e definições de síndrome metabólica segundo diferentes entidades.

Parâmetros	EGIR 1999	WHO 1999 MODIFICADA	AACE 2003	NCEP ATP III 2005	IDF 2005
Exigidos	Resistência à insulina ou hiperinsulinemia de jejum no topo do percentil 25	Resistência à insulina: HOMA no topo do percentil 25, glicemia de jejum ≥ 110 ou DM	Alto risco de resistência à insulina ² ou IMC ≥ 25 ou cintura ≥ 102 (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)		Cintura ≥ 94 (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres)
Número de anormalidades	≥ 2 de:	≥ 2 de:	≥ 2 de:	≥ 3 de:	≥ 2 de:
Glicose (mg/dl)	110-125		≥ 110 ≥ 140 após 2 hs de glicose	≥ 100 ou tratamento com droga para glicose elevada	≥ 100 ou diagnóstico DM
Colesterol HDL (mg/dl)	<40	<35 homens; <40 mulheres	<40 homens; <50 mulheres	<40 homens; <50 mulheres ou tratamento com droga para HDL baixo	<40 homens; <50 mulheres ou tratamento com droga para HDL baixo
Triglicérides (mg/dl)	≥ 180 ou tratamento com droga para dislipidemia	≥ 150	≥ 150	≥ 150 ou tratamento com droga para triglicérides elevados ³	≥ 150 ou tratamento com droga para triglicérides elevados
Obesidade (cm)	Cintura ≥ 94 (homens) ≥ 80 (mulheres)	Cintura ≥ 94 (homens) ≥ 88 (mulheres)		Cintura ≥ 102 (homens) ≥ 88 (mulheres) ¹	
Hipertensão (mmHg)	$\geq 140/90$ ou tratamento com droga para HAS	$\geq 140/90$ ou tratamento com droga para HAS	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$ ou tratamento com droga para HAS	$\geq 130/85$ ou tratamento com droga para HAS

1 Para pacientes sul-asiáticos e chineses , cintura ≥ 90 (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres); para pacientes japoneses cintura ≥ 90 (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres);

2Alto risco de resistência à insulina significa presença de pelo menos um dos seguintes: diagnóstico de doença cardiovascular, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não alcoólica ou acantose nigra, histórico familiar de DM II, HAS ou DCV, histórico de diabetes gestacional ou intolerância à glicose; etnia não branca, sedentarismo, IMC = 25Kg/m^2 ou circunferência de cintura ≥ 94 (homens) ≥ 80 cm (mulheres) ; e idade de 40 anos.

3Tratamento com um ou mais dos fibratos ou niacina

Adaptado de Meigs(54)

O valor relativo das diferentes definições de síndrome metabólica, em relação ao prognóstico e ao manejo, parece ser similar. Quando os dados da população de Framingham foram analisados usando os critérios da ATP III, IDF e EGIR, a associação com o desenvolvimento de DMII e de doença cardiovascular se mostraram semelhantes (55).

A IDF, em 2005, estabeleceu uma definição capaz de permitir comparações entre resultados dos estudos na expectativa de que isso facilitasse a comprovação da SM como bom preditor de risco de doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE) e DMII. Esse critério introduziu a obesidade abdominal como um pré-requisito para o diagnóstico da SM com ênfase na circunferência de cintura (CC), ferramenta de fácil realização e que individualmente se correlaciona com todos os outros componentes da SM, inclusive com a RI (56-58).

As duas definições mais frequentemente usadas são as do NCEP ATP III e a da IDF (43, 48). Questiona-se, para essas definições, a utilização dos mesmos pontos de cortes, especialmente os que definem obesidade, em diferentes populações (56). Em 2009, a IDF, reconhecendo a limitação de parâmetros unificados, propôs a harmonização dos critérios ao manter a medida da circunferência de cintura como ferramenta de triagem e ao estabelecer pontos de corte distintos dependendo da raça e etnia população estudada. Esses pontos de corte ainda não foram validados (37).

A SM é um estado crônico de baixo grau de inflamação resultante da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Resistência insulínica e adiposidade visceral (obesidade abdominal) são considerados os pontos centrais; enquanto dislipidemia, disfunção endotelial, susceptibilidade genética e HAS são alguns dos outros fatores que compõem essa síndrome (36, 56).

Estado pró-trombótico, esteatose hepática não alcoólica, distúrbios do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do sistema nervoso autonômico, estresse oxidativo celular, atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), ação tecidual de glicocorticoides, apneia do sono, e presença de microRNA também vêm sendo relacionados à essa síndrome, o que torna sua definição ainda mais complexa (56).

A grande variação na susceptibilidade e na idade de início da SM em indivíduos que apresentam fatores de risco semelhantes sugerem uma interação entre fatores genéticos e

ambientais no desencadeamento da síndrome. A expressão de cada fator de risco metabólico parece se submeter ao controle genético próprio do indivíduo o que influencia a resposta a diferentes exposições ambientais(59).

Nos anos 60, *Neel* (60) lançou a "hipótese do genótipo poupador", propondo que determinadas populações apresentavam maior propensão a RI, tanto por seleção quanto por aspectos genéticos. Segundo essa hipótese, uma mutação aleatória levando à RI poderia ser adaptativa e benéfica para indivíduos expostos a ambientes com escassez alimentar, originando seleção natural desses indivíduos, com consequente transmissão para as gerações seguintes. No entanto, essas variações genéticas que se mostraram benéficas nesse ambiente descrito, se tornam desfavoráveis em ambientes onde a escassez alimentar não existe. Essa hipótese assume que o genótipo poupador predispõe à SM.

Outra hipótese, do “fenótipo poupador”, foi introduzida por *Hales e Barker* em 1992(61). De acordo com essa hipótese, bebês expostos a um ambiente intrauterino desfavorável se adaptam e reduzem o gasto energético se tornando poupadores. Essas adaptações são úteis em indivíduos mal nutridos durante a infância e a vida adulta. Porém, em ambientes com oferta aumentada de energia, isso se torna prejudicial e favorece o aparecimento da SM na vida adulta. Corrobora com essa hipótese a observação da associação entre o baixo peso ao nascer e o desenvolvimento de RI e de DMII em várias populações (62). A interação desses fatores genéticos e ambientais leva a um balanço energético positivo com hiperplasia e hipertrofia do TA que será descrita de forma detalhada mais a frente.

A RI é ponto central no desenvolvimento da SM. Nessa condição, uma concentração normal de insulina não permite captação adequada de glicose pelos tecidos periféricos como músculos, fígado e TA. Em consequência, células betas pancreáticas secretam mais insulina (hiperinsulinemia) numa tentativa de reverter a hiperglicemia. Apesar da resposta do pâncreas ser capaz de suprir algumas alterações e manter a normoglicemia por algum tempo, a manutenção desse processo culmina com o aparecimento de hiperglicemia e posteriormente do DMII (36).

A função fisiológica da insulina é exercida através de sua ligação com um receptor que ativa duas vias paralelas: a via do fosfatidilinositol 3-quinase e a via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). A ativação da fosfatidilinositol 3-quinase, que ocorre após a ligação da

insulina com seu receptor, é crítica para a captação de glicose nos tecidos-alvos dependentes de insulina, como o músculo esquelético, coração e TA. Demonstrou-se também que essa via regula a produção endotelial de óxido nítrico (NO) mediada por insulina. Quando a via da fosfatidilinositol 3-quinase está disfuncional ocorre piora da vasodilatação dependente do endotélio estimulada pela insulina. Dessa forma, disfunção sistêmica na via da fosfatidilinositol 3-quinase, que define RI, provoca defeito tanto na captação de glicose quanto na vasodilatação dependente do endotélio mediada por insulina (63).

A via da MAPK é importante para as ações proliferativas da insulina. Entretanto, na vasculatura, essa via medeia não somente o crescimento celular mas também a capacidade migratória das células endoteliais, do músculo liso vascular e dos monócitos. Além disso, ela parece mediar a expressão de um fator pró-trombótico e pró-fibrótico, o PAI-1, em resposta a diversos estímulos. Por estimular o crescimento, a migração celular e as respostas pró-inflamatórias e pró-trombóticas, a via da MAPK pode ser aterogênica. Uma questão importante é saber se essa via também está atenuada em estados de RI. Dados de vários estudos demonstram que a RI e os defeitos associados com a SM são dependentes de defeito específico da via de sinalização da insulina, a via do fosfatidilinositol 3-quinase, enquanto as funções mediadas pela via da MAPK operam normalmente. De fato, há dados mostrando que diminuição da via do fosfatidilinositol 3-quinase pela insulina está associada a aumento da via da MAPK em células vasculares. Assim, é possível que a hiperinsulinemia possa ser aterogênica (63, 64).

A dislipidemia também faz parte do espectro da SM e se caracteriza por alterações na estrutura dos lipídeos, metabolismo e atividades biológicas, tanto das lipoproteínas aterogênicas quanto das não aterogênicas (HDLs). O TA libera quantidade de ácidos graxos livres (AGLs) na circulação portal e sistêmica resultando em diminuição da captação hepática de insulina, inibindo sua ligação ao receptor e sua degradação, contribuindo para a hiperinsulinemia sistêmica. Também pelo excesso de AGLs há redução na degradação da apolipoproteína B100 (ApoB100), causando maior secreção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs). A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) contribui para a remoção do colesterol dos tecidos periféricos de volta ao fígado, e uma condição pró-aterogênica se estabelece quando sua ação está aumentada, como na RI: TGLs são transferidos das VLDLs para as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) e HDLs em troca de ésteres de colesterol. Então, a lipase hepática, cuja atividade também está aumentada,

hidrolisa as LDLs e HDLs, gerando LDLpd, além de resultar em hipertrigliceridemia e diminuição da HDL2, a subpopulação de HDLs com maior atividade anti-aterogênica no plasma (65, 66).

Hipertensão arterial sistêmica essencial se relaciona a alterações metabólicas como a obesidade, a intolerância à glicose e a dislipidemia. Tanto a hiperglicemia quanto a hiperinsulinemia ativam o RAAS através do aumento da expressão do angiotensinogênio, da angiotensina II e do receptor de angiotensina I, alterações que podem contribuir para o desenvolvimento de HAS em pacientes com RI. A hiperinsulinemia e a RI também levam à ativação do sistema nervoso simpático (SNS) com conseqüente aumento da reabsorção de sódio pelos rins, aumento do débito cardíaco e vasoconstrição arterial, resultando em HAS. Os adipócitos também são capazes de produzir aldosterona em resposta à angiotensina II. Dessa forma, essas células poderiam ser consideradas um sistema RAAS em miniatura (36).

A disfunção endotelial é outro componente implicado na patofisiologia da SM. Caracteriza-se pela redução da vasodilatação dependente do endotélio, redução da complacência arterial e aceleração do processo aterosclerótico. Vários fatores como aumento do estresse oxidativo, hiperglicemia, citocinas inflamatórias, AGLs, produtos de glicação avançada e adipocinas levam a alterações no endotélio com perda de suas funções fisiológicas. *Hansson* (67) mostrou que as células imunes têm importante papel em todos os estágios do processo aterosclerótico. Além disso, a diminuição do NO, um dos principais mediadores da homeostase do endotélio, e um aumento das espécies reativas de oxigênio resultam em disfunção endotelial e processo pró-aterogênico(36).

O estado pró-inflamatório existente na SM se caracteriza pelo aumento de citocinas inflamatórias e de reagentes de fase aguda, como a PCR. O estado pró-trombótico se caracteriza por alterações em fatores pró-coagulantes com aumento do fibrinogênio, do fator VII, fator VIII, bem como do PAI-1, plaquetas e disfunção endotelial. *Grundy* (38) demonstrou que o fibrinogênio, uma proteína de fase aguda como a PCR, aumenta, em resposta ao aumento de citocinas. Isso mostra que os estados pró-inflamatório e pró-trombóticos podem estar metabolicamente conectados (36, 68).

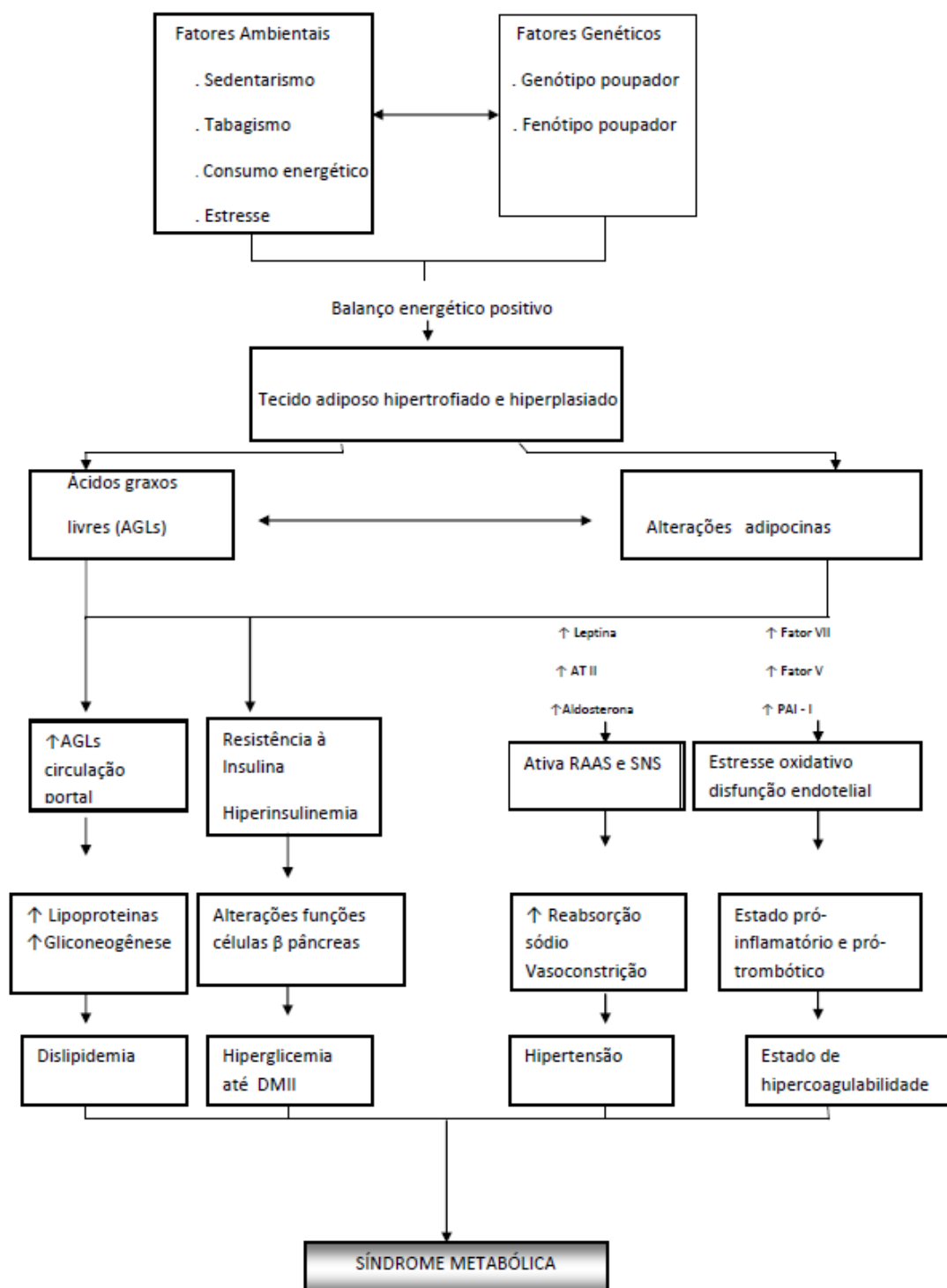


Figura 1 -Mecanismos envolvidos na síndrome metabólica.

ATII – angiotensina II , PAI-I- inibidor do ativador do plasminogênio (Tipo 1), RAAS- sistema renina-angiotensina-aldosterona, DMII- diabetes melito tipo II. Adaptado de Kaur (36)

Apesar dos conhecimentos sobre a fisiopatologia e sobre os fatores de risco que predisõem à SM, ainda existem aspectos que permanecem obscuros. A grande variabilidade na

susceptibilidade e na idade de início da SM em indivíduos com fatores de risco semelhantes sugere uma interação importante entre fatores genéticos e ambientais (69).

Existe controvérsia na literatura sobre a existência da SM. A Associação Americana de Diabetes e a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes publicaram uma declaração conjunta, questionando a classificação dos componentes da SM como uma verdadeira “síndrome”. Questiona-se a falta de clareza na definição; a falta de uma base de evidências consistentes para a inclusão de cada critério na definição; a inclusão de pacientes com doença cardiovascular definida e com diabetes como parte de uma síndrome que pretende definir risco para essas mesmas doenças; inclusão de diferentes fenótipos que determinam tratamentos distintos; patogênese não clara, já que a RI não explica todos os fatores e não é um achado consistente em todas as definições. Por fim, o RCV associado à SM não tem se mostrado maior do que a soma de seus componentes individuais (52, 70).

Do ponto de vista clínico, a relevância da SM vem da sua forte associação com a ocorrência da aterosclerose subclínica, efeitos adversos cardiovasculares e morte (71).

1.3 OBESIDADE

Sobrepeso e obesidade são definidos pela OMS como acúmulo excessivo ou anormal de gordura capaz de conferir risco à saúde (72). Decorrem do desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, sendo o sedentarismo e o excesso de consumo de calorias seus principais determinantes em indivíduos previamente saudáveis. Características genéticas podem aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento de obesidade de acordo com o estilo de vida (73, 74). Existe uma base genética transmissível, implicada na manutenção de um peso corporal estável, através dos seguintes mecanismos: 1) controle de peptídeos e monoaminas implicados na regulação do apetite; 2) variações do metabolismo basal, no efeito termogênico dos alimentos ou na atividade física espontânea e 3) regulação da utilização metabólica dos nutrientes energéticos, para suprir as necessidades do organismo (75).

A prevalência da obesidade vem aumentando entre adultos, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. A OMS estima que pelo menos um bilhão de pessoas

apresente excesso de peso, das quais, 300 milhões são obesos. Projeções baseadas em inquéritos nacionais realizados nas últimas décadas estimam que a obesidade atinja, em 2025, 40% da população nos EUA, 30%, na Inglaterra, e 20%, no Brasil (76-78).

A obesidade pode contribuir, em conjunto com a deposição de gordura abdominal, para o aumento de risco de desenvolvimento de DMII, dislipidemia, HAS, doenças cardiovasculares e esteatose hepática (79, 80). Evidências crescentes sugerem que o TA apresenta funções importantes, além de apenas ser considerado um compartimento inerte de armazenamento energético. Esse tecido é atualmente considerado um órgão endócrino que se comunica com o sistema nervoso central, capaz de produzir uma série de hormônios e outras proteínas envolvidas tanto em processos fisiológicos quanto patológicos, incluindo a imunidade e a inflamação (81).

O TA se distribui em depósitos anatômicos de tamanho variável podendo corresponder de cinco a 60% do peso total do indivíduo. O tecido adiposo subcutâneo (TAS) corresponde a mais de 80% do depósito de gordura corporal e se localiza principalmente na região abdominal, glútea e femoral (82). O tecido adiposo visceral (TAV) está associado com órgãos do sistema digestivo e as principais áreas de depósito são as regiões omental (próxima ao estômago), mesentérica (associada ao intestino) e epiploica (associada ao cólon). Essa distribuição apresenta relevância clínica uma vez que a obesidade central, principalmente o TAV e também o TAS abdominal, conferem maior risco de complicações metabólicas relacionadas à obesidade do que o acúmulo de gordura em extremidades inferiores e periféricas (região gluteofemoral e membros inferiores) (83, 84).

As diferenças entre o TAS e o TAV não se resumem às suas localizações no corpo humano. Se distinguem em relação às composições celular e de matriz extracelular, microvasculares, inervações, característica metabólicas e produtos secretórios (83).

O TA é composto por uma mistura de adipócitos, células do estroma precursoras de adipócitos, células do sistema imune e do endotélio que, diante do aumento do consumo de nutrientes, rapidamente respondem através de hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. Com a obesidade e o aumento progressivo dos adipócitos, o suprimento sanguíneo para essas células pode diminuir a ponto de levar a hipóxia e essa parece ser o ponto inicial que desencadeia a necrose e a infiltração de macrófagos no TA levando a superprodução de metabólitos como

glicerol, AGLs, mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-6), PAI-1 e PCR. Isso resulta em inflamação localizada no TA que posteriormente se propaga e leva a um estado de inflamação sistêmica associado com o desenvolvimento de comorbidades relacionadas com a obesidade (36).

As substâncias biologicamente ativas produzidas pelo TA contribuem para o “estado de inflamação crônica de baixo grau” como hoje é considerada a obesidade. Nos indivíduos obesos, é frequente o aumento dos níveis circulantes de alguns marcadores da inflamação como o de PCR, TNF α , IL-6 e PAI-1 (85, 86).

Adipocinas são peptídeos solúveis produzidos principalmente pelos adipócitos que participam de funções relacionadas com a homeostase energética e com o metabolismo (87). Já foram identificadas mais de 50 adipocinas e as mais frequentemente estudadas são a leptina, a adiponectina, a resistina e a visfatina (72, 88).

A leptina é um hormônio peptídico com um peso molecular de 16 kDa, que pertence à classe 1 da superfamília de citocinas e atua no cérebro para regular o balanço de energia (89). Tem um importante papel na regulação do peso corporal através da supressão do apetite, com consequente diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto de energia através de receptores hipotalâmicos (90). Produzida pelos adipócitos, tem sua concentração plasmática diretamente relacionada com a reserva no TA (91). A leptina exerce funções na modulação da resposta imune e inflamatória. Níveis elevados são encontrados na obesidade e essa elevação se associa ao desenvolvimento de inflamação, RI e doença coronariana aterosclerótica subclínica (92, 93).

A leptina se associa à SM, encontrando-se níveis mais elevados dessa adipocina nessa população quando comparados com indivíduos que não possuem a síndrome. Além disso, os níveis de leptina se associam com a circunferência de cintura e com a sensibilidade à insulina (89, 94). Os níveis dessa citocina predizem o desenvolvimento de SM independentemente da presença de obesidade. Essa associação se relaciona ao desenvolvimento de intolerância à glicose e à RI. Em estudo de *Chiu* e colaboradores (95), os níveis de leptina mostraram correlação positiva com a RI e com o triglicérides e correlação negativa com os níveis de HDL. RI e alterações nos parâmetros dos lipídeos são sinais precoces da SM (89).

Adiponectina (também chamada de GBP-28, apM1, AdipoQ e Acrp30) é uma proteína que nos humanos é codificada pelo gene ADIPOQ. É produzida e secretada exclusivamente pelos adipócitos e considerada uma adipocina anti-inflamatória na SM sendo que suas concentrações elevadas estão inversamente relacionadas com obesidade, RI, aterogênese e com RCV (91, 96). Os níveis plasmáticos estão diminuídos nos obesos quando comparados com indivíduos com peso normal, nos diabéticos e nos pacientes com SM. Esses achados sugerem que os adipócitos de indivíduos magros expressam níveis elevados de adiponectina, enquanto os adipócitos dos obesos expressam níveis diminuídos. Além disso, a redução de peso aumenta os seus níveis circulantes (97).

A resistina, também conhecida como fator específico do adipócito (ADSF), é produzida principalmente pelos monócitos e macrófagos do TA humano. Ou seja, sua principal fonte não é o adipócito, mas sim células inflamatórias residentes no TA (89). O papel da resistina nos componentes da SM, como sensibilidade à insulina e obesidade, é controverso. Alguns autores sugeriram que o aumento da resistina sérica estaria associado com o aumento da obesidade, gordura visceral, RI e DMII, enquanto outros estudos não corroboraram essas correlações (98, 99). O esclarecimento se essa adipocina é realmente um fator com papel ativo no desenvolvimento da SM só será possível com o melhor conhecimento sobre a regulação da própria resistina. Estudos genéticos poderão ser úteis e dar novas pistas sobre sua função na susceptibilidade às doenças (100).

A visfatina foi originalmente identificada no fígado, musculatura esquelética e medula óssea, como um fator de crescimento dos precursores do linfócito B. Atualmente, sabe-se que também é produzida por adipócitos e por macrófagos. Suas ações poderiam mimetizar as da insulina, no entanto, seu papel no metabolismo da glicose ainda é incerto e controverso (101). Alguns estudos demonstraram que seus níveis circulantes se correlacionam com obesidade e com o DMII e com a SM, e se reduzem após a perda de peso (102). Também é sintetizada em resposta ao estímulo inflamatório, sendo capaz de aumentar os níveis de $TNF\alpha$, IL-6, IL-1 β , IL-10 e IL-1Ra (103, 104).

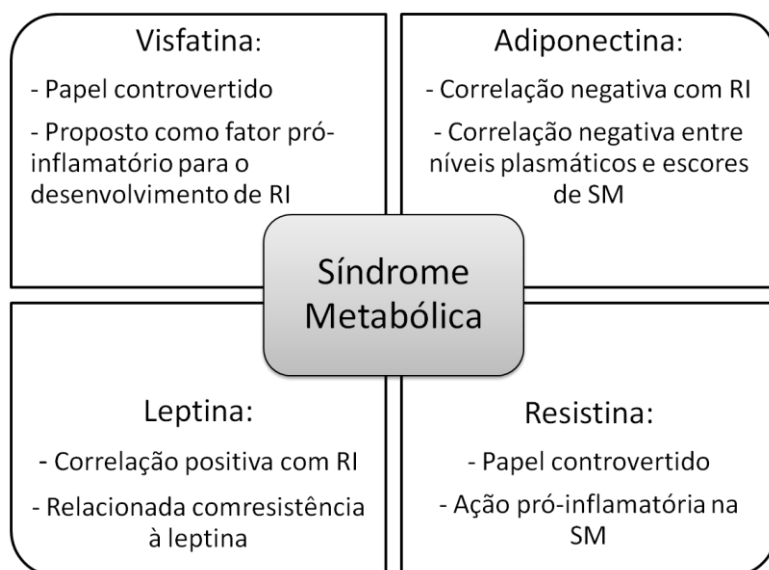


Figura 2- Papel das adipocinas na síndrome metabólica.

Adaptado de Abella (89)

1.4 SÍNDROME METABÓLICA NA ARTRITE REUMATOIDE

1.4.1 RCV na Artrite Reumatoide

A AR confere maior RCV aos portadores, sendo as doenças cardiovasculares uma das principais causas de mortalidade na doença (21, 22, 32). Em um trabalho histórico de 1994, Wolfe e colaboradores (105) acompanharam 3501 pacientes com AR durante 35 anos e mostraram aumento do risco de mortalidade de 2,3 vezes, sendo as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares as principais causas de morte nessa população. Mais tarde, outros estudos corroboraram esses achados. Meta-análise de 24 estudos de pacientes com AR mostrou um aumento de 50% no risco de mortalidade por causas cardiovasculares em geral (26). Dados epidemiológicos sugerem que a AR é um fator independente de RCV (26, 28).

Aterosclerose é o principal determinante da morbidade e mortalidade cardiovascular e acontece prematuramente nos pacientes com AR (106). A placa aterosclerótica instável e a sinóvia reumatoide apresentam similaridades no acúmulo de células inflamatórias, como monócitos, macrófagos e linfócitos T. A aterosclerose e a AR compartilham respostas do sistema imune tanto de forma localizada quanto sistêmica: ativação de linfócitos T e de mastócitos, produção de citocinas inflamatórias, como TNF α e IL-6, aumento das

metaloproteinases e da expressão das moléculas de adesão (107, 108). Além disso, tanto a aterosclerose quanto a AR estão associadas à ativação da resposta imune do tipo Th1 (109).

Apesar do alvo principal na AR ser a sinóvia, citocinas pró-inflamatórias como o TNF α e a IL-6 são liberadas na circulação e apresentam múltiplos efeitos em diferentes órgãos e sistemas, incluindo o TA, a musculatura esquelética, o fígado, o sistema imune e hematológico e o endotélio. O resultado é uma cascata de alterações no organismo que levam à inflamação sistêmica e a um estado pró-aterosclerótico que cursa com anormalidades nos lipídeos, aumento do estresse oxidativo, depleção de células progenitoras endoteliais associada com prejuízo no reparo da lesão vascular, RI, aumento na rigidez das artérias, disfunção endotelial, estado de hipercoagulabilidade, aumento dos níveis de homocisteína e de células T aterogênicas (107).

1.4.2 Síndrome Metabólica na Artrite Reumatoide

Marcadores inflamatórios encontram-se frequentemente aumentados na SM, esse aumento é ainda maior em indivíduos com doenças reumáticas inflamatórias crônicas. Na AR, existe evidência de que fatores de RCV que compõem a SM aumentam o processo inflamatório e poderiam piorar a resposta ao tratamento. Isso poderia ser explicado pelo efeito aditivo do baixo grau de inflamação crônica presente na SM ao estado de inflamação crônica visto na AR (97, 110).

A frequência de SM na AR varia de acordo com o critério utilizado para definir a síndrome e sua prevalência aumentada ainda não é consenso, especialmente devido a resultados conflitantes em populações diferentes com tempo de doença distintos, maior ou menor gravidade de acometimento (52, 111, 112).

Em 2002, *Dessein* e colaboradores (113) compararam a presença de fatores de RCV em pacientes com AR e em pacientes com osteoartrite. Na AR, houve maior prevalência de resistência à insulina e níveis mais baixos de HDL associados diretamente aos níveis de PCR, quando comparados ao grupo com osteoartrite. Além disso, a RI, os baixos níveis de HDL, hipertrigliceridemia e HAS se correlacionaram no grupo com AR, o que não foi visto no grupo controle (osteoartrite).

Em 2008, *Chung* e colaboradores (114) foram os primeiros a demonstrar um aumento de prevalência de SM nos pacientes com AR quando comparados com controles pareados por sexo, idade e raça. Nesse mesmo estudo a associação entre SM e AR foi demonstrada avaliando-se separadamente pacientes com doença precoce ou já estabelecida. A SM foi significativamente mais prevalente em pacientes americanos com AR já estabelecida (42% - critérios OMS e NCEP/ATPIII) bem como em pacientes com AR precoce (31% e 30% critérios OMS e NCEP/ATPIII respectivamente) do que nos controles (11% e 22% critérios OMS e NCEP/ATPIII respectivamente).

Estudo não controlado de *Elkan* e colaboradores (115) utilizaram os critérios da IDF e mostraram prevalência da SM de 20% nas mulheres com AR e de 63% nos homens. *Toms* e colaboradores (51), em 2009, realizaram um estudo transversal que comparou a prevalência de SM em 400 pacientes com AR utilizando cinco definições diferentes: NCEP 2004 e 2001, IDF, OMS e EGIR. A prevalência variou de 12 a 45%, sendo maior com a definição da IDF e a menor com a aplicação da definição do EGIR (51).

No Brasil, estudo publicado em 2012 por *Cunha* e colaboradores (112) mostrou uma associação independente entre AR e SM, que foi definida de acordo com os critérios atualizados da NCEP- ATP III. A prevalência de SM no grupo do estudo foi de 39,2% enquanto no grupo controle foi de 19,5% ($p < 0.001$). Essa associação com a AR foi confirmada por três componentes individuais que foram a HAS, a CC e a glicemia de jejum sugerindo que atenção deve ser dada a esses aspectos na prática clínica.

Uma meta-análise que incluiu quatro estudos transversais com grupos controle e oito estudos caso-controle e somando 2283 pacientes com AR e 4403 controles, identificou uma associação significativa entre a AR e a SM com OR de 1,24 (95% IC 1.03-1.50)(116).

1.5 ADIPOCINAS NA ARTRITE REUMATOIDE

O RCV aumentado visto em pacientes com doenças reumáticas, em particular com AR, não é explicado apenas pela presença dos fatores de risco tradicionais como idade, sexo, sedentarismo, tabagismo, hipercolesterolemia, HAS, diabetes e história familiar de doença coronariana precoce (31). Evidências indicam que fatores relacionados à doença como a

inflamação sistêmica e as drogas utilizadas no tratamento, interagem com os tradicionais aumentando o RCV (23, 24).

SM e obesidade, especialmente a disfunção patológica da massa gorda decorrente de secreção inadequada de adipocinas pró-inflamatórias, podem ser o elo entre o RCV e as doenças reumáticas (89, 117, 118).

As adipocinas, leptina e resistina, fazem parte de um conjunto de biomarcadores denominado Vectra DA, utilizados para avaliar a atividade da AR, prever a progressão radiográfica e a resposta ao tratamento. Esse sistema multi-biomarcador consiste na dosagem de 12 citocinas que refletem a complexidade da inflamação sistêmica e dos processos biológicos que ocorrem nas articulações com AR. O resultado varia de 1 a 100 e a validade analítica e clínica desse *score* já foi demonstrada em registros e estudos clínicos retrospectivos e prospectivos de pacientes com AR. As citocinas dosadas nesse exame, além das duas anteriormente citadas, são: molécula de adesão da célula vascular 1 (VCAM-1), fator de crescimento epitelial (EGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), IL-6, receptor do TNF α , metaloproteinases 1 e 3 (MMP-1 e MMP-3), amiloide sérico A, PCR, glicoproteína 39 da cartilagem humana (HCgp-39) (119).

O papel das adipocinas na fisiopatologia das doenças reumáticas vem ganhando destaque, embora ainda haja uma enorme possibilidade de estudo nesse campo (118).

1.5.1 Leptina e Artrite Reumatoide

A leptina modula o metabolismo ósseo e cartilaginoso (120, 121). Seus receptores funcionais foram identificados em condrócitos humanos, desempenhando papel na síntese do fator de crescimento, no anabolismo e no catabolismo(122). Tem ação sinérgica com citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, aumentando a produção de NO, interferindo na função dos condrócitos e resultando na perda de matriz cartilaginosa através da indução da apoptose, da ativação de metaloproteinases, da inibição de proteoglicanos e da síntese de colágeno tipo II (123).

Seus níveis estão elevados na AR (124). Alguns autores demonstraram que as razões entre a leptina sérica e no líquido sinovial se correlacionam à duração da doença e aos parâmetros de

atividade (89, 125). No entanto, esse hormônio, geralmente considerado pró-inflamatório, associou-se à diminuição do dano articular radiográfico na AR. Isso poderia ser explicado pelas funções anabólicas da leptina, capaz de estimular fatores de crescimento da cartilagem e aumentar a síntese de proteoglicanos, protegendo contra a deterioração radiográfica da doença (126).

A leptina na AR poderia se relacionar não somente com o tecido articular, mas também exerceria efeitos modulatórios diretos na ativação, na proliferação, na maturação e na produção de mediadores inflamatórios em células imunes, incluindo linfócitos, células *natural killer*, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e eosinófilos (127). Essa adipocina é capaz de modular as células TREG, supressores da autoimunidade. A habilidade da leptina de causar anergia das células TREG e a diminuição da resposta dos receptores de células T (TCR) vêm despertando interesse, uma vez que a função alterada dessas células já foi descrita na AR. O eixo da leptina se tornou um potencial alvo de tratamento nas doenças autoimunes (128, 129).

1.5.2 Adiponectina e Artrite Reumatoide

Em relação à SM, é consenso de que o papel da adiponectina é anti-inflamatório. Por outro lado, na AR, níveis elevados dessa adipocina se correlacionaram com a atividade de doença (118). *Giles* e colaboradores (130) identificaram uma forte associação entre os níveis séricos de adiponectina e a progressão radiográfica na AR, sugerindo que essa adipocina poderia ser a mediadora da paradoxal relação entre o aumento da adiposidade e a proteção ao dano articular nessa doença, uma vez que os níveis de adiponectina diminuem à medida que a adiposidade aumenta.

Nos fibroblastos sinoviais, a adiponectina induz a produção de IL-6 e de MMP-1, dois dos principais mediadores da destruição cartilaginosa e óssea da AR (131). A produção de IL-8 também é induzida pela adiponectina pela via intracelular do fator de transcrição nuclear kappa- β (NF- κ B) (132).

Frommer e colaboradores (133, 134) descreveram que as diferentes isoformas da adiponectina podem induzir diferentes genes envolvidos na patogênese da AR, promovendo inflamação através da síntese de citocinas, atração de células inflamatórias para a sinóvia e promoção da

destruição da matriz nos sítios de invasão cartilaginosa. Sugere-se que adipocinectina possa contribuir para a sinovite e a destruição articular na AR através do estímulo de secreção das MMP- 1 e 13 e do VEGF (135).

1.5.3 Resistina e Artrite Reumatoide

A resistina vem sendo associada à AR a partir de evidências de níveis elevados no líquido sinovial de pacientes com a doença em comparação com o líquido sinovial de controles sem doenças reumáticas (96).

Essa adipocina é capaz de aumentar a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias, como TNF α e IL-6, e a sua injeção na articulação de camundongos induziu um quadro de artrite com infiltração de leucócitos, hipertrofia sinovial e formação de *pannus* (136, 137).

Gonzalez-Gay e colaboradores (138) confirmaram a associação entre marcadores laboratoriais de inflamação, especialmente a PCR, com os níveis de resistina e mostraram que o uso de drogas anti- TNF α resulta em rápida redução dos níveis séricos dessa adipocina em pacientes com AR. Outros estudos também mostram a associação da resistina com marcadores inflamatórios como PCR, velocidade de hemossedimentação (VHS), IL-6, IL-1RA ou contagem de leucócitos na AR (137, 139, 140).

1.5.4 Visfatina e Artrite Reumatoide

A visfatina apresenta papéis pró-inflamatórios e catabólicos na AR, sendo atualmente considerada um dos possíveis alvos terapêuticos nessa doença (118). É expressa nos fibroblastos sinoviais e regulada pelos ligantes dos receptores de células T (TCR) e por quimiocinas. Níveis elevados de visfatina foram observados na sinóvia inflamada e nos sítios de cartilagem danificada. Os níveis séricos e sinoviais de visfatina se correlacionam com a atividade de doença na AR , além de terem sido associados com os níveis de FR e com o dano radiográfico (141, 142).

Brentano e colaboradores (143) mostraram que a visfatina estava presente no sítio de invasão do tecido sinovial de pacientes com AR, além de induzir a expressão de IL-6, MMP- 1 e 3 nos fibroblastos sinoviais, bem como induzir a ação de IL-6 e TNF α nos monócitos.

Busso e colaboradores (144) identificaram a visfatina como componente chave numa nova via inflamatória que leva à artrite ao mostrar que a inibição dessa adipocina reduzia significativamente a inflamação, o dano cartilaginoso e a gravidade em um modelo de artrite induzida pelo colágeno. Além disso, a inibição da visfatina reduziu os níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) nas células inflamatórias e diminuiu a produção de TNF α e IL-6 nas articulações afetadas.

1.6 COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ARTRITE REUMATOIDE

A mortalidade por doenças cardiovasculares reduziu por volta de 50% a partir da década de 50, quando fatores de risco como a HAS, tabagismo e dislipidemia passaram a ser adequadamente abordados. No entanto, a associação da má alimentação e do sedentarismo, comuns ao estilo de vida atual, trouxeram novos atores para o cenário da doença cardiovascular: o diabetes melito e a obesidade. O aumento alarmante da obesidade lhe rendeu lugar de destaque à frente dos fatores de risco para DCV(145).

A definição de obesidade, como anteriormente abordado, é um excesso de gordura corporal. Usualmente utiliza-se o IMC (peso em Kg dividido pela altura ao quadrado), como uma maneira de definir a sua presença (146). O IMC apresenta algumas vantagens, como sua simplicidade e facilidade em ser reproduzido, e estudos já demonstraram a associação entre valores extremos de IMC e aumento da mortalidade (147).

No entanto, uma importante limitação do IMC é que essa medida não fornece dados sobre a distribuição da gordura corporal e não é capaz de diferenciar a gordura da massa magra. A medida da distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade porque a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a doença, independentemente da gordura corporal total. Indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa visceral (148).

Apesar do diagnóstico de sobrepeso e obesidade através do IMC ser capaz de identificar corretamente os indivíduos com maior RCV na população em geral; existem evidências de que a acurácia desse método é inadequada para populações com composição corporal alteradas (149). Isso foi visto, por exemplo, em estudo com atletas que apresentam massa magra em proporção elevada com consequente aumento do peso e do IMC (150). Os dados encontrados nesse e em outros estudos colocaram em dúvida a validade do IMC como uma medida aceitável de sobrepeso e de obesidade e a sua capacidade de refletir corretamente a gordura corporal. Esse tema vem sendo repetidamente questionado e existem propostas de estabelecer pontos de corte diferentes de IMC baseados na população em estudo (150-152).

Além disso, alguns indivíduos com medida normal pela classificação do IMC apresentam sinais prematuros de RI, hiperinsulinemia e dislipidemia. A presença dessas alterações nesse grupo de indivíduos pode passar despercebida durante anos devido ao peso considerado normal, o que impede a instituição de medidas de prevenção e tratamento (153).

A associação entre obesidade, RCV e inflamação, bem como as alterações da composição corporal observadas nos pacientes com AR, justificam o estudo da obesidade nessa doença reumática. O peso corporal é rotineiramente registrado na prática clínica do reumatologista e nos estudos envolvendo a doença, no entanto, esse dado é frequentemente utilizado apenas para caracterizar a população sem que outras análises ou interpretações sejam realizadas. São necessários mais estudos diante dos indícios de que a obesidade possa influenciar o curso da doença e suas consequências ao longo dos anos (149).

A obesidade não se correlaciona necessariamente com distúrbio metabólico. Até 20% do total de obesos classificados através do IMC são metabolicamente saudáveis, como mostra o estudo de *Karelis* e colaboradores em 2004 (153). Fatores como a distribuição da gordura corporal e o gasto energético seriam importantes na determinação dos riscos aumentados aos quais os obesos estariam expostos.

A alteração da composição corporal na AR parece ser decorrente da inflamação crônica, mas tem mecanismo ainda não completamente elucidado. Acredita-se que esteja relacionada particularmente com a ativação da via do NF- κ B e com a produção exagerada de citocinas inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 β , que desencadeariam alterações metabólicas capazes de consumir a massa magra, especialmente a massa muscular (154-156). O excesso da

gordura corporal pode levar a níveis não saudáveis de adipocinas e citocinas, que perpetuam a inflamação e elevam o RCV ou o risco de outros processos patológicos (157).

Em combinação com o sedentarismo, o processo inflamatório da AR pode ocasionar diminuição da massa muscular na presença do acúmulo de gordura corporal com manutenção ou discreto aumento do peso corporal, condição conhecida como caquexia reumatoide (155, 158). A prevalência dessa condição em pacientes com AR é estimada entre 10 e 67% (159, 160). Esse estado de caquexia pode dar origem a um ciclo vicioso, com diminuição da prática de exercícios físicos, fadiga, fraqueza e aumento da gordura corporal (obesidade reumatoide com caquexia), com importantes consequências tanto na morbidade quanto na mortalidade (161, 162).

Elkan e colaboradores (163), em 2009, descreveram que a diminuição da massa magra concomitante ao aumento da massa gorda ocorreu em 18 % das mulheres e em 21% dos homens com AR. Outro estudo do mesmo grupo encontrou uma prevalência de caquexia reumatoide de 18 e 29% nas mulheres e nos homens com AR, respectivamente, e uma prevalência de obesidade central de 57% nas mulheres (CC maior que 80 cm) e de 89% nos homens (CC maior que 94 cm) com AR (115, 150).

Em relação à AR, a maioria dos estudos de obesidade seguem os critérios de sobrepeso e obesidade baseados nas definições da OMS através do uso do IMC. Alguns pesquisadores demonstraram que a existência de IMC aumentado se correlaciona com o risco aumentado de desenvolver a doença, com pior qualidade de vida e com piores respostas ao tratamento (164-166), enquanto outros reportaram uma correlação negativa entre o IMC e a progressão radiográfica nessa doença (167-169).

A relação entre o IMC e as medidas de atividade na AR permanecem mal elucidadas. Pacientes femininas com IMC aumentado incluídas no estudo *Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis* (QUEST-RA) apresentaram maior atividade de doença (170). Por outro lado, outros estudos não demonstraram associação entre o IMC e índices de atividade de doença como a contagem articular (169, 171).

O IMC pode não refletir corretamente a quantidade de gordura corporal em pessoas com AR, já que pacientes com caquexia reumatoide normalmente apresentam diminuição da massa

magra e substituição por massa gorda com perda de peso muito pequena ou inexistente. Ou seja, um indivíduo pode apresentar o IMC dentro da faixa considerada normal mesmo tendo uma quantidade de gordura corporal maior do que a que seria esperada pelo seu IMC (158, 163).

Portanto, na AR, essa medida antropométrica pode não ser capaz de refletir as mudanças de composição corporal (162). A porcentagem de gordura corporal pode diferir de forma dramática dentro de um mesmo nível de IMC, havendo evidências de que nos pacientes com AR essa porcentagem é maior do que a comparada com controles saudáveis (172).

Estudo de *Giles* e colaboradores (173), de 2008, mostrou uma prevalência de obesidade, definida através do IMC, de 32,5% em pacientes com AR. Usando uma medida mais sensível de composição corporal, a absorciometria por dupla emissão de raios-X, 57% da mesma amostra se mostrou com sobrepeso. Novos pontos de corte de IMC para definir obesidade em pacientes com AR já foram propostos na literatura, sendo eles $IMC \geq 24,7$ kg/m² para homens e $IMC \geq 26,1$ kg/m² para mulheres. No entanto, não houve validação desses critérios para a população brasileira com AR (174).

1.6.1 Absorciometria por dupla emissão de raio-X – DXA

Análises de composição corporal são importantes em pacientes com AR. A perda da massa magra nos membros pode levar a fraqueza e ao declínio de funções (175) e o aumento da massa gorda, particularmente na região do tórax, pode levar ao enrijecimento de artérias (176) bem como levar a consequências metabólicas negativas como RI, DM-II e HAS (177, 178).

A quantificação da gordura corporal total pode ser realizada através de diversos métodos como a mensuração das pregas cutâneas, a impedância bioelétrica ou bioimpedância (BIA), a pesagem hidrostática, a ressonância nuclear magnética (RNM), a tomografia computadorizada (TC) e também através da absorciometria por dupla emissão de raios-X (*Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA*)(158) .

A DXA é uma técnica que mede a atenuação de dois feixes de raios-X de energias diferentes que passam pelo corpo. Raios-X são emitidos por uma fonte que passa através do indivíduo, o qual permanece em posição supina sobre a mesa de varredura. A atenuação dos raios-X é

medida por um detector discriminante de energia. O exame é rápido, durando de seis a 10 minutos, a quantidade de radiação é pequena e os resultados mostram a distribuição total e regional de gordura e de massa magra (179, 180).

É uma técnica não invasiva considerada segura e que pode medir três componentes corporais: massa de gordura, massa livre de gordura e massa óssea. Uma importante vantagem em se utilizar a DXA é sua habilidade de estimar a massa muscular do esqueleto apendicular através da medida da quantidade de massa magra dos membros superiores e inferiores que são basicamente constituídos de músculos (exceto por pequena quantidade de tecido conjuntivo e pele). A medida da massa muscular apendicular vem sendo largamente utilizada no estudo da sarcopenia e no estabelecimento de pontos de corte na definição dessa síndrome (181).

A gordura visceral é o principal preditor de efeitos cardiovasculares adversos e os métodos de referência para a quantificação da gordura visceral são a TC e a RNM. No entanto, a DXA pode avaliar a composição corporal com alta precisão, baixa exposição à radiação e curto tempo de exame. Diversos estudos mostraram a boa correlação entre as medidas de massa de gordura pela DXA em comparação com a TC e a RNM (182-184). Essa técnica foi recentemente validada e aprovada pelo US Food and Drug Administration (FDA) como meio de medida da gordura visceral usando a TC como referência (185). A massa magra medida pela DXA também se correlaciona fortemente com a massa muscular esquelética avaliada pela RNM (179).

A DXA é muito precisa na quantificação dos componentes corporais. Seus resultados estão altamente correlacionados com análises em cadáveres e com ativação de nêutrons *in vivo*. A acurácia depende de alguns fatores como o tamanho e a espessura corporal, processos de calibragem da máquina, versões do *software* utilizado; além da correta definição das regiões de interesse (181).

A presença de implantes ortopédicos podem gerar artefatos que interferem nos resultados da DXA levando a quantificações de massa magra pouco confiáveis, apesar de que não se sabe o efeito desses artefatos nas medidas de composição corporal total (186).

Finalmente, apesar da DXA diferenciar a massa gorda da magra, essa técnica é incapaz de distinguir entre os diferentes tipos de gordura (visceral, subcutânea e intramuscular) e entre os

diferentes tecidos de massa magra (órgãos e músculos); o que pode representar uma limitação prática ao uso desse método (181).

Apesar dessas limitações, a DXA vem assumindo papel crescente na prática clínica com a redução gradual dos custos e com o aumento do número de máquinas utilizadas para medir a densidade óssea. A DXA é universalmente utilizada na avaliação da massa óssea, e a utilização “secundária” para determinação de composição corporal tende a se desenvolver (181).

2 JUSTIFICATIVA

Diante da importância da obesidade como fator de risco cardiovascular e de sua alta frequência nos pacientes com artrite reumatoide, acrescentando-se as implicações da distribuição corporal do tecido adiposo, justifica-se o estudo da prevalência dessa condição nos nossos pacientes. Adicionalmente, torna-se relevante a verificação do melhor método de definição diagnóstica de obesidade, além das correlações entre a massa gorda e os marcadores de atividade de doença e as adipocinas.

Os resultados desse estudo são parte de um estudo amplo, longitudinal, envolvendo pacientes com AR intitulado: “Avaliação longitudinal clínica, laboratorial, de imagem e em qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide acompanhados pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”.

Esse estudo tem sido conduzido no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e no Laboratório de Fisiopatologia Cirúrgica Prof. Lineu Freire Maia, na Faculdade de Medicina. A equipe tem integrantes da Reumatologia e da Clínica Médica, assim como estimula e inclui participantes discentes da UFMG. Em 2014 aconteceu a primeira defesa de dissertação de Mestrado pela reumatologista Maria Raquel da Costa Pinto, sob a orientação do prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade e co-orientação da profa. Adriana Maria Kakehasi.

Segundo recomendações do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto esse trabalho será apresentado na forma de dois artigos originais contendo as análises e discussões dos resultados dessa pesquisa.

3 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer numa população de pacientes com AR a relação entre níveis circulantes de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α e adipocinas) e a presença de obesidade, definida por índices antropométricos e pela absorciometria com raio-X de dupla energia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a necessidade de definição de novos pontos de corte para medidas antropométricas habituais (IMC e CC) em pacientes com AR, através da comparação entre essas medidas e índices de composição corporal obtidos pela DXA);
2. Estabelecer, numa população de pacientes com AR, a relação entre níveis circulantes de adipocinas e a presença de obesidade pela absorciometria com raio-X de dupla energia, de modo a se determinar qual delas seria o melhor biomarcador para a presença do excesso de massa gorda.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scarno A, Perrotta FM, Cardini F, Carboni A, Annibali G, Lubrano E, et al. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):328-35.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-108.
3. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2012;18(13 Suppl):S295-302.
4. MRC P, MB B, AM K, MAP C. Artrite Reumatoide. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento.* Quarta edição ed. São Paulo: AC Farmacêutica/ GEN- Grupo Editorial Nacional; 2014.
5. Jung YO, Kim HA. Recent paradigm shifts in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2012;27(4):378-87.
6. Yelin EH. Musculoskeletal conditions and employment. *Arthritis Care Res.* 1995;8(4):311-7.
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
8. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1223-9.
9. Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyi T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009;1:44-51.
10. Polzer K, Baeten D, Soleiman A, Distler J, Gerlag DM, Tak PP, et al. Tumour necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1610-6.
11. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361(9):888-98.
12. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol.* 1998;161(1):409-14.

13. Chen Z, Laurence A, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. *Semin Immunol*. 2007;19(6):400-8.
14. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85(3):307-10.
15. Gravallesse EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*. 1998;152(4):943-51.
16. Moelants EA, Mortier A, Van Damme J, Proost P. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(6):393-401.
17. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986;324(6092):73-6.
18. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6.
19. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-7.
20. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-81.
21. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54-8.
22. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27(8):864-72.
23. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997;24(3):445-51.

24. Myasoedova E, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3):342-7.

25. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):673-9.

26. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-7.

27. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9.

28. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309-13.

29. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):8-17.

30. Södergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundström E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R158.

31. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.

32. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, Reddi K, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(3):435-42.

33. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Fillooy JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):125-32.

34. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernández-Gutiérrez B, et al. TNFA -308 (rs1800629) polymorphism is associated

with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):125-30.

35. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):286-92.

36. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.

37. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

38. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.

39. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.

40. Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr*2001. p. 15-28.

41. Desroches S, Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(1):23-32.

42. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007;333(6):362-71.

43. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.

44. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-36.

45. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104-9.

46. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
47. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.
48. Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
49. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237-52.
50. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
51. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KM, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60-more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R110.
52. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):260-8.
53. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892:1-24.
54. Meigs JB. Metabolic syndrome: in search of a clinical role. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2761-3.
55. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1219-25.
56. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48.

57. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
58. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):460-8.
59. Martin LJ, North KE, Dyer T, Blangero J, Comuzzie AG, Williams J. Phenotypic, genetic, and genome-wide structure in the metabolic syndrome. *BMC Genet*. 2003;4 Suppl 1:S95.
60. NEEL JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
61. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
62. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med*. 1997;14(3):189-95.
63. de Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):304-12.
64. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol*. 2003;92(4A):10J-7J.
65. Siqueira AF, Abdalla DS, Ferreira SR. [LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):334-43.
66. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 3:C10-3.
67. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
68. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595-600.

69. Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9(3):204-10.
70. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, Association AD, Diabetes EAftSo. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2289-304.
71. Santos MJ, Fonseca JE. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis - the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(4):590-8.
72. Scriver R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic diseases and obesity: adipocytokines as potential comorbidity biomarkers for cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:808125.
73. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull.* 1997;53(2):307-21.
74. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
75. Marques-Lopes I, Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez A. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev. Nutr.* vol.17 no.3 Campinas July/Sept. 2004:2004.
76. FB H. Obesity epidemiology. USA: Oxford University Press 2008.
77. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet.* 2005;366(9492):1197-209.
78. Popkin BM. The world is fat. *Sci Am.* 2007;297(3):88-95.
79. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(6):241-50.
80. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444(7121):875-80.
81. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7.

82. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism*. 2001;50(4):425-35.
83. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11.
84. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4459-66.
85. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
86. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996;2(7):800-3.
87. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911-9; quiz 20.
88. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):716-24.
89. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746.
90. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:379-88.
91. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1932-47.
92. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1201-10.
93. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.

94. Gannagé-Yared MH, Khalife S, Semaan M, Fares F, Jambart S, Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(1):167-76.
95. Chiu FH, Chuang CH, Li WC, Weng YM, Fann WC, Lo HY, et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:40.
96. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Schölmerich J, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA*. 2003;290(13):1709-10.
97. Ferraccioli G, Gremese E. Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13211.
98. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
99. Lazar MA. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res*. 2007;39(10):710-6.
100. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(7):259-65.
101. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-30.
102. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):515-27.
103. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11(8):344-7.
104. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Miranda-Fillooy JA, de Matias JM, et al. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):56-62.
105. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481-94.

106. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(9):1776-85.
107. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73(6):977-85.
108. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1:i61-4.
109. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100(21):2124-6.
110. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):937-43.
111. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:710928.
112. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, Fuchs SC, Arlindo EM, Melo IM, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012;41(3):186-91.
113. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4(5):R5.
114. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):756-63.
115. Elkan AC, Håkansson N, Frostegård J, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R37.
116. Zhang J, Fu L, Shi J, Chen X, Li Y, Ma B, et al. The risk of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013;8(10):e78151.

117. Lago F, Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1083-90.
118. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):528-36.
119. Segurado OG, Sasso EH, Vectra DA for the objective measurement of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):S-29-34.
120. Takeda S, Karsenty G. Molecular bases of the sympathetic regulation of bone mass. *Bone*. 2008;42(5):837-40.
121. Otero M, Gomez Reino JJ, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):404-9.
122. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1403-5.
123. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R581-91.
124. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):222-8.
125. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):683-90.
126. Loeser RF. Systemic and local regulation of articular cartilage metabolism: where does leptin fit in the puzzle? *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3009-12.
127. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol*. 2007;4(1):1-13.
128. Notley CA, Ehrenstein MR. The yin and yang of regulatory T cells and inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(10):572-7.

129. Matarese G, Leiter EH, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens*. 2007;70(2):87-95.
130. Giles JT, Allison M, Bingham CO, Scott WM, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1248-56.
131. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*. 2006;176(7):4468-78.
132. Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):2052-4.
133. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM, Schröder D, Heil M, Schäffler A, et al. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2886-99.
134. Frommer KW, Schäffler A, Büchler C, Steinmeyer J, Rickert M, Rehart S, et al. Adiponectin isoforms: a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1724-32.
135. Choi HM, Lee YA, Lee SH, Hong SJ, Hahm DH, Choi SY, et al. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R161.
136. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789-95.
137. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):458-63.
138. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Fillooy JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):311-6.
139. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2011;50(4):269-75.

140. Kontunen P, Vuolteenaho K, Nieminen R, Lehtimäki L, Kautiainen H, Kesäniemi Y, et al. Resistin is linked to inflammation, and leptin to metabolic syndrome, in women with inflammatory arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(4):256-62.
141. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1906-14.
142. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1198-201.
143. Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2829-39.
144. Busso N, Karababa M, Nobile M, Rolaz A, Van Gool F, Galli M, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin enzymatic activity identifies a new inflammatory pathway linked to NAD. *PLoS One*. 2008;3(5):e2267.
145. Le Fanu J. The case of the missing data. *BMJ*. 2002;325(7378):1490-3.
146. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
147. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):737-46.
148. Godoy-Matos AF, Oliveira J, Guedes EP, Carraro L, Lopes AC, Mancini MC, et al. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. - 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009. 2009.
149. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):450-62.
150. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Are adult physiques geometrically similar? The dangers of allometric scaling using body mass power laws. *Am J Phys Anthropol*. 2004;124(2):177-82.

151. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333(11):677-85.
152. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA*. 1995;273(6):461-5.
153. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2569-75.
154. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, et al. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):500-6.
155. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2379-86.
156. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr*. 1999;129(1S Suppl):227S-37S.
157. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261-8.
158. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1316-21.
159. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1505-10.
160. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):735-43.
161. Rall LC, Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1219-23.

162. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1124-31.
163. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr*. 2009;48(5):315-22.
164. García-Poma A, Segami MI, Mora CS, Ugarte MF, Terrazas HN, Rhor EA, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1831-5.
165. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):359-64.
166. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1955-61.
167. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2350-5.
168. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):769-74.
169. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3575-82.
170. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, da Silveira IG, et al. Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA Study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):454-61.
171. Caplan L, Davis LA, Bright CM, Kerr GS, Lazaro DM, Khan NA, et al. Body mass index and the rheumatoid arthritis swollen joint count: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):101-6.
172. Dao H-H. Abnormal body composition phenotypes in vietnameses women with early rheumatoid arthritis. In: Do Q-T, editor. *Rheumatology2011*. p. 1250-8.

173. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):807-15.
174. Katz PP, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Barton J, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):62-70.
175. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, Fontaine KR, Bathon JM. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum.* 2008;59(10):1407-15.
176. Inaba M, Tanaka K, Goto H, Sakai S, Yamada S, Naka H, et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(2):290-5.
177. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640-9.
178. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117(13):1658-67.
179. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):1106-12.
180. Genton L, Hans D, Kyle UG, Pichard C. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition: differences between devices and comparison with reference methods. *Nutrition.* 2002;18(1):66-70.
181. Prado CM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging: A New Era for Nutritional Assessment and Intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014.
182. Xia Y, Ergun DL, Wacker WK, Wang X, Davis CE, Kaul S. Relationship between dual-energy X-ray absorptiometry volumetric assessment and X-ray computed tomography-derived single-slice measurement of visceral fat. *J Clin Densitom.* 2014;17(1):78-83.
183. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(5):1109-14.

184. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, et al. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):984-93.

185. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(6):1313-8.

186. Madsen OR, Egsmose C, Lorentzen JS, Lauridsen UB, Sørensen OH. Influence of orthopaedic metal and high-density detection on body composition as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Physiol*. 1999;19(3):238-45.

5 ARTIGO 1

Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition.

Qual o melhor ponto de corte de índice de massa corporal para diagnosticar a obesidade em mulheres com artrite reumatoide? Um estudo utilizando a composição corporal pela absorciometria com raio-X de dupla energia.

Maria Fernanda Brandão Resende Guimarães¹, Maria Raquel da Costa Pinto¹, Renata G. Santos Couto Raid², Marcus Vinícius Melo de Andrade³, Adriana Maria Kakehasi^{1,4}

1. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG
2. Faculdade de Tecnologia em Radiologia da UFMG,
3. Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina - UFMG
4. Departamento do Aparelho Locomotor- Faculdade de Medicina - UFMG

Financiamento e apoio: Fundos Remanescentes da SBR.

Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition.

Qual o melhor ponto de corte de índice de massa corporal para diagnosticar a obesidade em mulheres com artrite reumatoide? Um estudo utilizando a composição corporal pela absorciometria com raio-X de dupla energia.

Resumo

Introdução: medidas antropométricas universalmente utilizadas para diagnosticar obesidade na população geral podem não apresentar a mesma performance em pacientes com artrite reumatoide. **Objetivos:** determinar pontos de corte do índice de massa corporal (IMC) e da circunferência de cintura (CC) para detecção de obesidade em mulheres com artrite reumatoide (AR) através da comparação dessas medidas antropométricas habituais com os índices de adiposidade obtidos pela densitometria óssea por dupla emissão de raio-X (DXA). **Pacientes e Método:** mulheres adultas com mais de seis meses de diagnóstico de AR foram submetidas à avaliação clínica, com medidas antropométricas e à DXA com exame da composição corporal. **Resultados:** oitenta e duas pacientes foram incluídas, média de idade $55 \pm 10,7$ anos. O diagnóstico de obesidade na amostra foi de 31,7% pelo IMC, 86,6% pela circunferência de cintura e 59,8% pela DXA. Considerando a DXA o padrão-ouro, o valor de IMC acima de 25 kg/m^2 foi o mais adequado para definição de obesidade nas pacientes com AR, apresentando sensibilidade 80% e especificidade de 60%. Da mesma forma, para a CC, com 80% de sensibilidade e de 35% de especificidade, o valor encontrado foi de 86 cm para se detectar a obesidade. **Conclusão:** uma grande porcentagem das pacientes é obesa. Para essa população de pacientes femininas com AR estabelecida, o ponto de corte de IMC de 25 kg/m^2 e o de CC de 86 cm foram os mais adequados para definir obesidade.

Palavras-chave: artrite reumatoide, mulheres, obesidade, densitometria óssea, composição corporal, índice de massa corporal, diagnóstico.

Abstract:

Introduction: Standard anthropometric measures used to diagnose obesity in the general population may not have the same performance in patients with rheumatoid arthritis. **Objective:** Determine cut-off points for body mass index (BMI) and waist circumference (WC) for detecting obesity in women with rheumatoid arthritis (RA) by comparing these standard measures to a dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)-based obesity criterion. **Methods:** female patients with more than six months of diagnosis of RA and age above 18 years underwent clinical evaluation, with anthropometric measures and body composition with DXA. **Results:** eight two patients were included, mean age 55 ± 10.7 years. The diagnosis of obesity in the sample was 31.7 % by BMI , 86.6 % by WC and 59.8 % by DXA . **Cut-off points** were identified for anthropometric measures to better approximate DXA estimates of percent body fat : for BMI value ≥ 25 kg/m² was the best for definition of obesity in female patients with RA, with sensitivity of 80 % and specificity of 60%. For WC, with 80 % of sensitivity and 35 % of specificity , the best value to detect obesity was 86 cm. **Conclusion:** a large percentage of patients were overfat, the traditional cut-off points used for obesity were not suitable for our sample. For this female RA population, BMI cut-off point of 25 kg/m² and WC cut-off point of 86 cm were better to detect obesity .

Introdução

Obesidade e artrite reumatoide (AR) têm se mostrado relacionadas de formas distintas. A primeira parece se relacionar ao maior risco de desenvolvimento da segunda doença. Meta-análise recente que incluiu 11 estudos mostrou que indivíduos obesos, com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ apresentavam maior risco relativo de desenvolverem AR(1).

Na doença instalada o processo inflamatório é capaz de alterar a composição corporal levando à obesidade com aumento da gordura abdominal e perda da massa magra (2). Esse decréscimo da massa magra, concorrente com o aumento da massa gorda e da obesidade central, pode se relacionar ao aumento da morbidade cardiovascular e ao declínio funcional (3).

Na AR, o acúmulo de massa gorda sem aumento significativo no peso corpóreo, é condição conhecida como caquexia reumatoide (4,5) cuja prevalência estimada varia de 10 até 67%.6 Níveis elevados de citocinas na inflamação crônica provocam mudanças do metabolismo capazes de resultar nessas alterações (7,8).

Acrescenta-se o fato de que a prevalência de obesidade nos pacientes com artrite reumatoide é 54% maior do que nos indivíduos que não apresentam essa doença, segundo o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC) (9). Estudo multicêntrico encontrou uma prevalência de 18% de obesos em uma população com AR (10) enquanto outro mostrou prevalência de 31% (11).

Dados epidemiológicos estabelecem a AR como fator independente de risco para doença cardiovascular (DCV), uma das principais causas de mortalidade na doença (12-14). Meta-análise de 24 estudos de pacientes com AR mostrou um aumento de 50% no risco de mortalidade por causas cardiovasculares em geral (15).

A obesidade pode contribuir para o aumento de risco de desenvolvimento das DCVs além de aumentar o risco de diabetes melito tipo II (DM II), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (16,17).

O excesso de peso na AR já foi associado à maior mortalidade, ao aumento da dor, à piora na qualidade de vida, a maior indicação de próteses articulares e ao aumento dos custos com a doença (18,19). A obesidade pode também influenciar negativamente a evolução da doença, a capacidade funcional dos pacientes, além da atividade de doença (18,20). Pacientes obesos

apresentam menor resposta ao uso de drogas anti-TNF e são menos propensos a atingir a remissão com o uso desses medicamentos (21). Um estudo encontrou resposta diminuída ao tratamento com combinação de drogas sintéticas modificadoras do curso da doença em pacientes com IMC elevados (22).

A obesidade, definida como o aumento de tecido adiposo suficiente para causar consequências adversas à saúde, é usualmente diagnosticada pelas medidas antropométricas do índice de massa corporal (IMC), que corresponde à relação entre a medida do peso e da altura ao quadrado, e pela medida da circunferência de cintura (CC) (23).

O IMC é de fácil realização e um bom indicador de obesidade, mas não apresenta correlação acurada com a gordura corporal. Não é capaz de distinguir a massa gorda da massa magra, e não reflete, necessariamente, a distribuição da gordura corporal (24). Identificar a distribuição de gordura é importante na avaliação de sobrepeso e obesidade porque a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco para DCV independentemente da gordura corporal total. Indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa visceral e essa relação entre peso e estatura pode não ser capaz de refletir as mudanças de composição corporal frequentemente encontradas na AR (8). A gordura corporal pode diferir dentro de um mesmo valor de IMC, havendo evidências de que a porcentagem de massa gorda seja maior nos pacientes com AR quando comparada com controles (25).

A absorciometria com raio-X de dupla energia (DXA) é um método mais preciso do que a medida do IMC para avaliação de composição corporal tanto em indivíduos jovens quanto em idosos, sendo sensível a pequenas mudanças na composição corporal (26-28). Na AR a avaliação da composição corporal por DXA mostrou-se alterada, com diminuição de massa magra e aumento de massa gorda, especialmente em pacientes dentro da faixa considerada normal pelo IMC (29,30).

O objetivo desse estudo é avaliar a correlação entre as medidas antropométricas convencionais (IMC e CC) e o percentual de gordura total e os índices de adiposidade obtidos pela composição corporal por DXA. Objetiva-se também identificar a necessidade e determinar novos pontos de corte do IMC e da CC para detecção de obesidade em mulheres com AR.

Pacientes e Métodos

Pacientes com artrite reumatoide definida segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 1987 (31) ou ACR/EULAR 2010 (32) com mais de seis meses de diagnóstico, do sexo feminino e com mais 18 anos foram consecutivamente convidados a participar. Os critérios de exclusão foram: presença de outras doenças do tecido conjuntivo (síndromes de sobreposição), com exceção para a Síndrome de Sjogren secundária. Pacientes com presença de marca-passo, desfibrilador implantado, prótese ortopédica ou de qualquer objeto metálico (pinos, parafusos) decorrentes de cirurgias ortopédicas foram excluídos pela interferência na realização do exame de composição corporal pela DXA. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG antes da realização de qualquer procedimento.

As pacientes foram submetidas à avaliação clínica, que incluiu contagem de articulações edemaciadas e dolorosas. Informações relacionadas à doença, critérios diagnósticos, manifestações clínicas e laboratoriais, presença de manifestações extra-articulares, comorbidades e tratamentos atuais e prévios foram obtidas através de entrevista e revisão de prontuário.

As medidas antropométricas e o exame de densitometria óssea com composição corporal foram realizados em um mesmo dia de avaliação. Os sujeitos foram pesados com roupas leves e sem sapatos na balança Filizola 1-200 Kg, com erro de 50g, exclusiva para pesar pessoas. A altura foi medida pelo estadiômetro no mesmo aparelho. O cálculo do IMC foi realizado segundo a fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / (\text{altura (m)})^2$. As faixas de divisão do IMC consideradas foram: normal quando IMC entre 18,5 e 24,9 Kg/m², sobrepeso quando IMC entre 25 e 29,9 Kg/m² e obesidade quando $IMC \geq 30$ Kg/m², conforme orientação da Organização Mundial de Saúde (33).

A CC foi medida usando uma fita métrica flexível com a participante em posição ortostática como a distância horizontal em torno do abdome na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo pesquisador. A obesidade abdominal ou central foi considerada quando a circunferência de cintura fosse ≥ 80 cm (34).

Foi calculado também o índice de conicidade, uma outra forma de estimar a obesidade abdominal desenvolvido a partir de um modelo de razão geométrica e calculado utilizando-se a circunferência de cintura, o peso e a altura através da seguinte fórmula (35):

$$\frac{\text{circunferência cintura (cm)}}{0,109 \times \sqrt{\frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)}}}}$$

A composição corporal foi medida pela DXA, aparelho Discovery W Hologic (Bedford, MA, USA), versão de software 3.3.0, e os resultados foram interpretados por apenas um pesquisador habilitado. As medidas foram realizadas após a remoção de todos os acessórios de metal na posição supina, com duração de seis minutos. A definição de obesidade pela DXA utilizada foi a definida por Bray GA, que considera o sexo do paciente e sua faixa etária e cuja porcentagem de gordura considerada como obesidade varia de 39 a 43% nas mulheres, de acordo com a faixa etária (36).

Análise Estatística

A análise descritiva foi feita utilizando-se média e desvio padrão para variáveis contínuas e porcentagem para variáveis binárias. As variáveis antropométricas foram correlacionadas ao percentual de gordura total observado à DXA pelo método de Spearman. Os pontos ótimos de corte das variáveis antropométricas foram determinados utilizando-se curvas ROC e encontrando os pontos que determinavam sensibilidades predefinidas de 80% e 90% para a detecção de obesidade diagnosticada à DXA.

Os cálculos foram realizados utilizando-se o software R v3. 1.2 (37) e as curvas ROC utilizando-se a biblioteca ROCR (38).

Ética

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 10/01/12, com adendo e TCLE aprovados em 20/02/2013.

Resultados

Foram incluídas 82 mulheres, média de idade de $55 \pm 10,7$ anos e tempo médio de duração de doença de $16 \pm 9,08$ anos. O IMC médio encontrado foi de $27,2 \pm 4,3$ kg/m², a média de circunferência de cintura foi de $94 \pm 12,2$ cm e o índice de conicidade médio foi de 1,33. As características demográficas e os fatores relacionados à doença são mostrados na Tabela 1. A frequência de obesidade encontrada variou de acordo com os diferentes critérios, sendo de 31,7% pelo IMC, 86,6% pela CC e 59,8% pela DXA. Foram avaliadas as correlações entre as seguintes variáveis clínicas: tempo de doença, DAS 28, HAQ, PCR, VHS e dose acumulada de prednisona tanto com o IMC quanto com a gordura corporal pela DXA. Nenhuma dessas correlações foi estatisticamente significativa.

As correlações de Spearman entre o percentual de gordura total obtido pela DXA e a CC e o IMC são mostradas na Tabela 2. Observa-se que todas as correlações obtidas foram significativas ($\alpha=5\%$) e que o IMC se correlacionou mais fortemente com o percentual de gordura total obtido por DXA do que a CC. A correlação entre o índice de conicidade e a gordura total pela DXA também foi positiva e significativa ($+0,2350$ com $p=0,019$), mas menor do que a correlação com o IMC.

Para a determinação dos pontos de corte ideais de IMC e CC para a detecção de obesidade em pacientes com AR, a construção das curvas ROC mostrou os valores de corte que apresentaram 80% e 90% de sensibilidade. As curvas ROC mostraram que, para os valores de sensibilidade desejados, o IMC é um melhor discriminador de obesidade do que a CC, pois apresentou maior especificidade para os mesmos valores de sensibilidade.

O ponto de corte normalmente utilizado para o IMC na avaliação da obesidade (IMC=30 kg/m²) apresentou sensibilidade muito baixa para a detecção da doença nessa amostra (Tabela 3), identificando apenas 37% das pacientes obesas no grupo analisado. Observa-se que um ponto de corte em torno de 25 seria mais adequado para as pacientes com AR, pois esse valor apresenta alta sensibilidade, 80%, e especificidade em torno de 60%.

Em relação à CC, o ponto de corte de 80 cm para mulheres é muito sensível, 96%, e pouco específico, 18% (Tabela 4). O ponto de corte de CC para se detectar a obesidade com 82% de sensibilidade é de 86 cm. Esse ponto de corte apresenta uma especificidade de 36%.

Discussão

A frequência de obesidade nessa população de pacientes com AR foi elevada; cerca de um terço pela definição do IMC, 60% pela DXA e mais de 80% segundo a CC. O estudo de Giles e colaboradores (30) reportou que 33% das mulheres e 36% dos homens com AR eram obesos pelo IMC e 57% desses pacientes eram obesos pela DXA. Katz e colaboradores descreveram obesidade pelo IMC em 28,4% e em 58,2% pela DXA na população estudada (39). Em relação à frequência de obesidade pela CC, o valor encontrado foi superior ao descrito na literatura (24). Katz e colaboradores utilizaram o critério de obesidade pela CC de 88 cm para as mulheres (39,40), enquanto o presente estudo utilizou os cortes de 80 cm de CC, mais recentemente preconizados pelo International Diabetes Federation (IDF) em 2006 (34).

Utilizando-se a DXA como padrão ouro para a detecção da obesidade, percebemos que a prevalência dessa condição foi subestimada pelo IMC e superestimada pela CC. A utilização de IMC maior que 30 kg/m² apresentou sensibilidade menor que 40% e a utilização de CC maior que 80 cm para mulheres apresentou especificidade de menos de 20%, superestimando o número de obesas no grupo estudado.

Uma possível explicação para a subestimação obtida pelo IMC é que o índice não é capaz de considerar a perda de massa magra concomitante ao ganho de massa gorda nos indivíduos com AR. Já para a CC, pode ser que o limite preconizado para mulheres seja exageradamente baixo; 80 cm, e pouco específico.

Ao determinar os pontos de corte de IMC e de CC da população feminina com AR usamos valores de sensibilidade de 80 e 90%, porque entendemos que essas medidas antropométricas deveriam ser utilizadas na triagem dos pacientes com AR e, para isso, uma alta sensibilidade é essencial. Comparamos então os valores obtidos àqueles comumente utilizados como pontos de corte de IMC e CC, encontrando os novos pontos de corte sugeridos nos resultados.

Nossos resultados sugerem a utilização de IMC maior que 25 kg/m² como limite para mulheres, pois esse valor resultou em sensibilidade de 82% e especificidade de 58% no diagnóstico de obesidade. Para a CC, sugerimos a utilização 86 cm para a definição de obesidade, resultando em sensibilidade de 82% e especificidade de 36%.

Os resultados encontrados nesse trabalho estão alinhados com aqueles de outros autores que sugerem revisões para os pontos de corte de IMC e de CC em pacientes com AR. Katz e colaboradores propuseram ponto de corte de obesidade de 26,1 kg/m² em mulheres e de 83 cm

pela CC (24). Stavropoulos-Kalinoglou e colaboradores sugeriram uma diminuição de 2 kg/m² no IMC de pacientes com AR para definir obesidade (4). Dessa maneira, parece uniforme o conceito de que a obesidade em pacientes com AR deva ser manejada de forma intensiva e precoce. A perda de massa muscular e a infiltração gordurosa muscular decorrentes do processo inflamatório podem explicar o maior percentual de gordura a despeito de um IMC dentro da normalidade.

Uma das limitações do nosso estudo está no tamanho amostral, indicando que os resultados obtidos aguardem validação externa. A exclusão de pacientes do sexo masculino é outra limitação importante. Vale ressaltar, no entanto, que a prevalência de pacientes do sexo feminino parece ser a maioria absoluta em coortes de AR na nossa população. Na coorte multinacional de pacientes latino americanos (GLADAR) a prevalência de pacientes do sexo feminino foi de 85% (41). Outra consideração é que um grupo de pacientes foi excluído por não poder ser examinado pela DXA, o que pode ter deixado à parte um grupo de pacientes com maior gravidade ou comorbidades.

Essa amostra foi composta por pacientes com longo tempo de evolução de doença (média de 16 anos) e com alta prevalência de uso de corticoides (63,4%). A análise estatística não mostrou correlação entre o tempo de doença ou a dose acumulada de corticoide com o IMC ou com o percentual de gordura total medida pela DXA. No nosso estudo, vimos que a gordura corporal está aumentada em um grupo de pacientes com AR já de longa data, outros autores já demonstraram que mesmo pacientes com AR inicial apresentam aumento da gordura total medida pela DXA quando comparados com controle (42).

Conclusões

Considerando a DXA o padrão-ouro, os pontos de corte convencionalmente utilizados para determinação de obesidade através de índices antropométricos não foram adequados para as pacientes com AR avaliadas.

O IMC foi melhor preditor de obesidade nas pacientes com AR do que a CC, se correlacionando melhor com o percentual de gordura total obtido por DXA. Valores de IMC acima de 25 kg/m², sugerem alerta para otimização do tratamento, reforçando os objetivos de suspensão de corticoides, de combate ao sedentarismo e de orientação alimentar.

Sugere-se que esse novo ponto de corte do IMC deva ser adotado na prática clínica de abordagem de pacientes o sexo feminino com AR para identificar aquelas com excesso de peso e promover intervenções intensivas que impliquem em melhores desfechos cardiovasculares.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da população do estudo.

Demografia e Fatores Relacionados à Doença	N = 82
Idade (anos) – Média (DP)	55.24 (10.77)
Tempo de doença (anos) – Média (DP)	16.89 (9.08)
Manifestações extra-articulares (%)	16.0 (N = 75)
Fadiga (%)	32.9
DAS28 – Mediana (quartil 1; quartil 3)	3.9 (3.0;5.2)
HAQ – Mediana (quartil 1; quartil 3)	1.0 (0.2;1.6)
AR soropositivo (%)	79.2(N = 72)
Dados Antropométricos	
Peso (kg) – Média (DP)	65.48 (12.29)
Altura (cm) – Média (DP)	154.90 (6.79)
Circunferência de cintura (cm) Média (DP)	94 (12.20)
IMC (kg/m²) – Média (DP)	27.20 (4.30)
Gordura total obtida por DXA (%) - Média (DP)	42.78 (5.23)
Obesos - DXA (%)	59.8
Obesos - IMC (%)	31.7
Obesos - circunferência de cintura (%)	86.6
Atividade Inflamatória	
VHS (mm/h) – Mediana (quartil 1; quartil 3)	21.5 (14.0;35.5)
PCR (mg/L) – Mediana (quartil 1; quartil 3)	9.2 (5.9;17.0)
Comorbidades	
Tabagismo (%)	29.3
Hipertensão arterial sistêmica (%)	58.5
Diabete melito (%)	15.9
Dislipidemia (%)	48.8

Síndrome metabólica (%)	51.2
Medicamentos	
Hipolipemiante (%)	39.2 (N = 74)
Anti-hipertensivo (%)	59.8
Antidiabético (%)	14.6
Anti-TNF (%)	18.7 (N = 75)
AINH uso regular(%)	20.0(N = 75)
Biológico (incluindo Anti-TNF) (%)	23.5 (N = 68)
Prednisona (%)	63.4
Dose de prednisona (mg/dia) – Mediana (quartil 1; quartil 3)	5.0 (5.0;10.0)

Desvio padrão em parênteses nas variáveis contínuas. DAS 28= Disease Activity Score , HAQ= Health Assessment Questionnaire, AR= artrite reumatoide, IMC= índice de massa corporal, DXA= absorciometria por dupla emissão de raios-x, VHS: velocidade de hemossedimentação, TNF: fator de necrose tumoral, AINH= anti-inflamatório não hormonal.

Tabela 2 - Correlação de Spearman entre as medidas antropométricas circunferência abdominal e índice de massa corporal e o percentual de gordura total obtido por DXA.

Circunferência de cintura (cm)(n=82)	0.482 *
IMC (kg/m²)	0.510 *

+ p < 0,05; * p < 0,01; * p < 0,001

Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade do IMC (kg/m²) na detecção de obesidade diagnosticada por DXA. Ponto de corte habitual (IMC = 30) e pontos ótimos encontrados.

IMC (n=82)	Especif	Sensibil
30	76%	37%
25	58%	82%
23	36%	92%

IMC= índice de massa corporal; Especif = Especificidade;
Sensibil = Sensibilidade

Tabela 4 - Sensibilidade e especificidade da circunferência de cintura (cm) na detecção de obesidade diagnosticada por DXA. Ponto de corte habitual (80 cm para mulheres) e pontos ótimos encontrados.

CC (n=82)	Especif	Sensibil
80	18%	96%
86	36%	82%
82	27%	92%

CC= circunferência de cintura; Especif = Especificidade;
Sensibil = Sensibilidade

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qin B, Yang M, Fu H et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:86.
2. Arshad A, Rashid R, Benjamin K. The effect of disease activity on fat-free mass and resting energy expenditure in patients with rheumatoid arthritis versus noninflammatory arthropathies/soft tissue rheumatism. *Mod Rheumatol* 2007; 17:470-475.
3. Elkan AC, Engvall IL, Cederholm T, Hafström I. Rheumatoid cachexia, central obesity and malnutrition in patients with low-active rheumatoid arthritis: feasibility of anthropometry, Mini Nutritional Assessment and body composition techniques. *Eur J Nutr* 2009; 48:315-322.
4. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1316-1321.
5. Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, Cederholm T, Brismar K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:321-328.
6. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992; 19:1505-1510.
7. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:450-462.
8. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1124-1131.
9. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:45-52.
10. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R30.

11. Armstrong DJ, McCausland EM, Quinn AD, Wright GD. Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:782; author reply 782-783.
12. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1309-1313.
13. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HMet al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48:54-58.
14. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27:864-872.
15. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1690-1697.
16. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:241-250.
17. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875-880.
18. Ajeganova S, Andersson ML, Hafström I, Group BS. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:78-87.
19. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1471-1479.
20. Onuora S. Rheumatoid arthritis. How bad is obesity for RA? *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:306.
21. Gremese E, Carletto A, Padovan Met al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:94-100.

22. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1235-1242.
23. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:286-294.
24. Katz PP, Yazdany J, Trupin L et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:62-70.
25. Dao H-H. Abnormal body composition phenotypes in vietnameses women with early rheumatoid arthritis. In: Do Q-T, ed. *Rheumatology*, 2011:1250-1258.
26. Hunter HL, Nagy TR. Body composition in a seasonal model of obesity: longitudinal measures and validation of DXA. *Obes Res* 2002; 10:1180-1187.
27. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1106-1112.
28. Visser M, Pahor M, Tylavsky F et al. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol (1985)* 2003; 94:2368-2374.
29. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:444-448.
30. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum* 2008; 59:807-815.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.

32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-2581.
33. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854:1-452.
34. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-480.
35. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:955-956.
36. Bray G. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and the Metabolic Syndrome. *Handbooks in Health Care*: Newtown, PA, 2003.
37. Team RDC. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008.
38. Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* 2005; 21:3940-3941.
39. Katz P, Yazdany J, Trupin L et al. Gender Differences in Assessment of Obesity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013:62-70.
40. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii, 1-253.
41. Cardiel MH, Pons-Estel BA, Sacnun MP et al. Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: the GLADAR experience. *J Clin Rheumatol* 2012; 18:327-335.
42. Book C, Karlsson MK, Akesson K, Jacobsson LT. Early rheumatoid arthritis and body composition. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1128-1132.

1.1.1 View Letter

Date: Sep 16, 2015
To: "Maria Fernanda Brandao de Resende Guimaraes" mfbresende@yahoo.com.br
From: "Brazilian Journal of Rheumatology" ees.bjr.0.33fa11.4d664d40@eesmail.elsevier.com
Subject: Your Submission

Ms. Ref. No.: BJR-D-15-00048R1

Title: Quais são os melhores pontos de corte de índice de massa corporal para diagnosticar a obesidade em mulheres com artrite reumatoide? Um estudo de composição corporal pela absorciometria com raio-X de dupla energia.

Brazilian Journal of Rheumatology

Dear Dr.Med. Maria Fernanda Brandao de Resende Guimaraes,

I am pleased to inform you that your paper "Quais são os melhores pontos de corte de índice de massa corporal para diagnosticar a obesidade em mulheres com artrite reumatoide? Um estudo de composição corporal pela absorciometria com raio-X de dupla energia." has been accepted for publication in Brazilian Journal of Rheumatology.

Below are comments from the editor and reviewers.

Thank you for submitting your work to Brazilian Journal of Rheumatology.

Yours sincerely,

Roberto Ezequiel Heymann, MD, PhD
Editor-in-Chief
Brazilian Journal of Rheumatology

Comments from the editors and reviewers:

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

6 ARTIGO 2

Leptina sérica como biomarcador de obesidade na artrite reumatoide:
um estudo utilizando três diferentes métodos

Serum leptin levels as a biomarker of obesity in rheumatoid arthritis:
a study using three different methods.

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães¹, Carla Jorge Machado², Érica Leandro Marciano Vieira³, Maria Raquel da Costa Pinto¹, Antônio Lúcio Teixeira Júnior^{3,4}, Marcus Vinícius Melo de Andrade⁴, Adriana Maria Kakehasi^{1,5}

1. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
2. Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG
3. Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG
4. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG
5. Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, UFMG

Financiamento e apoio: Fundos Remanescentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Resumo

Introdução: obesidade é um estabelecido fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana e mortalidade. Alterações na composição corporal, representadas por aumento da massa gorda e diminuição da massa magra, não são infrequentes em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Objetivo:** identificar um marcador sorológico de obesidade, diagnosticada por três métodos – índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e densitometria por raio-X de dupla energia (DXA), em pacientes com AR estabelecida. **Pacientes e métodos:** estudo transversal de pacientes adultos com artrite reumatoide com pelo menos seis meses de diagnóstico. A atividade de doença foi avaliada através de exame clínico e laboratorial com cálculo de DAS28. Foi realizada a medida de circunferência de cintura (CC) e o cálculo do índice de massa corporal (IMC) no mesmo dia da realização da composição corporal pela DXA (Hologic, modelo Discovery W). Níveis circulantes de IL-6, TNF- α , IL-1 β , leptina e adiponectina foram mensurados em amostra única de sangue periférico.

Resultados: incluídos noventa e nove pacientes, média de idade de $54,5 \pm 11$ anos e tempo médio de doença de $16,5 \pm 9,3$ anos, sendo 89 (89,9%) do sexo feminino. Segundo os diferentes critérios, obesidade foi detectada em 31,3% pelo IMC, 85,9% pela CC e 57,6% pela DXA. O nível médio de leptina foi de $24,5 \pm 22,5$ ng/ml e essa adipocina se correlacionou com a obesidade pelos três métodos: IMC, CC e DXA, sendo a correlação com este último método, a mais forte. A correlação entre a leptina e a massa gorda segundo o DXA não foi influenciada pelo DAS28, PCR, VHS ou níveis de IL-6, TNF- α e IL-1 β . Através da análise por curva ROC, foi determinado o ponto de corte de leptina de 6,52 ng/ml como marcador de obesidade nessa população.

Conclusão: a dosagem sérica da leptina pode ser utilizada como marcador de obesidade, mostrando-se útil uma vez que métodos mais acurados de diagnóstico de aumento da massa gorda não estão disponíveis na prática clínica.

Abstract

Introduction: changes in body composition with increased fat mass and decreased lean mass are often found in patients with rheumatoid arthritis (RA). Obesity is an established risk factor for developing coronary artery disease and mortality. Cardiovascular disease account for approximately half of the causes of death among RA patients in international cohorts. **Objective:** the cross-sectional study was undertaken to identify an obesity biomarker in patients with RA. **Method:** observational study in RA patients, consecutively included among individuals followed at the Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas da UFMG. Disease activity was assessed by clinical and laboratory examination with calculation of DAS28 and CDAI. The measure of waist circumference (WC) and the body mass index (BMI) calculation was performed on the same day of body composition by DXA (Hologic, Discovery W model). Circulating levels of IL-6, TNF alpha, IL-1 β , leptin and adiponectin were measured in a single sample of peripheral blood. **Results:** ninety-nine patients with a mean age of 54.5 ± 11 years and disease duration of 16.5 ± 9.3 years, 89 (89.9%) female, were included. The diagnosis of obesity in the sample was 31.3% by BMI, 85.9% by WC and 57.6% by DXA. Mean serum leptin concentration was 24.5 ± 22.5 ng/ml. Leptin correlated with obesity by the three methods: BMI, WC and DXA. This correlation was stronger with DXA, which is the gold standard. The correlation between leptin and DXA was not influenced by DAS28, CRP, ESR, nor by inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 β). Through analysis by ROC curve, cut-off point of 6.52 ng/ml of leptin was defined as obesity marker in this population. **Conclusion:** the serum concentration of leptin may be used as obesity marker, which can be useful since the most accurate diagnostic methods for increasing fat mass are not available in clinical practice.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune, inflamatória e de origem desconhecida que afeta cerca de 0,5 a 1% da população mundial(1). Cursa com inflamação sistêmica e a mortalidade é aumentada em relação à população geral (2-4). As doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente metade das causas de morte dos portadores de AR em coortes internacionais, não sendo esse RCV aumentado explicado apenas pela presença dos fatores de risco tradicionais. Evidências indicam que fatores de risco relacionados à doença como a inflamação sistêmica e as drogas utilizadas no tratamento, interagem com os tradicionais aumentando o RCV(5-7).

Síndrome metabólica e obesidade, especialmente a disfunção patológica da massa gorda decorrente de secreção inadequada de adipocinas pró-inflamatórias, podem ser o elo entre o maior RCV e as doenças reumáticas(8, 9). A obesidade é um estabelecido fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana e de mortalidade na população geral(10).

O excesso da gordura corporal pode levar a níveis não saudáveis de adipocinas e citocinas, que perpetuam a inflamação e elevam o RCV ou o risco de outros processos patológicos(11).

Adipocinas são peptídeos solúveis produzidos principalmente pelos adipócitos que participam de funções relacionadas com a homeostase energética e com o metabolismo(12). Já foram identificadas mais de 50 adipocinas e as mais frequentemente estudadas são a leptina e a adiponectina(13, 14). A leptina é um hormônio peptídico com um peso molecular de 16 kDa, que pertence à classe 1 da superfamília de citocinas e atua no cérebro para regular o balanço de energia(8, 15). Exerce importante papel na regulação do peso corporal através da supressão do apetite, com consequente diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto de energia através de receptores hipotalâmicos(15). Produzida pelos adipócitos, tem sua concentração plasmática diretamente relacionada com a reserva no tecido adiposo(16). Níveis elevados na obesidade se associam ao desenvolvimento de inflamação, resistência à insulina e doença coronariana aterosclerótica subclínica(17, 18). Adiponectina é uma proteína codificada pelo gene ADIPOQ nos humanos. É produzida e secretada exclusivamente pelos adipócitos e considerada uma adipocina anti-inflamatória na síndrome metabólica, sendo suas concentrações inversamente relacionadas à obesidade, resistência à insulina, aterogênese e RCV(16, 19).

Apesar do alvo principal na AR ser a sinóvia, citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1 β e IL-6 são liberadas na circulação e apresentam efeitos sistêmicos, incluindo o tecido adiposo, a musculatura esquelética, o fígado, o sistema imune e hematológico e o endotélio. O resultado é uma cascata de alterações no organismo que levam à inflamação sistêmica e a um estado pró-aterosclerótico que cursa com anormalidades nos lipídeos, aumento do estresse oxidativo, depleção de células progenitoras endoteliais associada com prejuízo no reparo da lesão vascular, resistência à insulina, aumento na rigidez das artérias, disfunção endotelial, estado de hipercoagulabilidade, aumento dos níveis de homocisteína e de células T aterogênicas(20).

A obesidade é mais frequentemente diagnosticada pelas medidas antropométricas do índice de massa corporal (IMC), que corresponde à relação entre o peso e a altura ao quadrado, e pela circunferência de cintura (CC)(21). Apesar de fácil aplicação e reprodutibilidade, essas medidas não apresentam correlação acurada com a quantidade e distribuição de gordura corporal (22). A gordura visceral (intra-abdominal) é aquela que representa fator de risco para doenças cardiovasculares de forma independente do quantitativo da gordura corporal total, de modo que indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes quantidades de massa gordurosa visceral(23).

Para aumentar a acurácia na avaliação da gordura corporal utiliza-se a absorciometria com raio-X de dupla energia (DXA), método sensível a pequenas mudanças na composição corporal(24-26). Diversos estudos mostraram boa correlação entre as medidas de massa de gordura pela DXA e aquelas determinadas por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética(27-29). A técnica por DXA foi recentemente validada e aprovada pelo US Food and Drug Administration (FDA) como meio de medida da gordura visceral usando a TC como referência(30). Apesar de ser um método seguro e preciso da determinação da gordura corporal, a DXA não é de fácil acesso e apresenta custo, o que dificulta seu uso na prática clínica(22, 23, 31).

Diante disso, o objetivo desse trabalho foi identificar um marcador sorológico de obesidade na AR com base do diagnóstico de obesidade fornecido pela avaliação por DXA.

Pacientes e métodos

Participaram do estudo pacientes de ambos os sexos com AR definida segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 1987(32) ou ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010(33) com mais de seis meses de diagnóstico e idade acima de 18 anos. Os critérios de exclusão foram: presença de outras doenças do tecido conjuntivo (síndromes de sobreposição), com exceção para a Síndrome de Sjogren secundária; presença de marca-passo, desfibrilador implantado, prótese ortopédica ou de qualquer objeto metálico (pinos, parafusos) decorrentes de cirurgias ortopédicas. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG antes da realização de qualquer procedimento.

A atividade da doença foi avaliada pelo escore de atividade de doença com base na avaliação de 28 articulações (DAS28)(34). As características clínicas e sorológicas da doença, as comorbidades e o uso das medicações foram obtidos através de revisão dos prontuários médicos. Foi também calculada a dose acumulada de corticoide, com base da data de início do uso da medicação até a data da avaliação do paciente.

As medidas antropométricas e o exame de densitometria óssea com composição corporal foram realizados em um mesmo dia de avaliação. Os sujeitos foram pesados com roupas leves e sem sapatos na balança Filizola 1-200 Kg, com erro de 50g, exclusiva para pesar pessoas. A altura foi medida pelo estadiômetro no mesmo aparelho. O cálculo do IMC foi realizado segundo a fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. A CC foi medida usando uma fita métrica flexível com o participante em posição ortostática como a distância horizontal em torno do abdome na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca. A obesidade abdominal ou central foi considerada quando a CC fosse ≥ 80 cm em mulheres e ≥ 94 cm em homens(35).

A composição corporal foi estimada pela DXA, aparelho Discovery W Hologic (Bedford, MA, USA), versão de software 3.3.01 e interpretados por apenas um pesquisador habilitado. As medidas foram realizadas após a remoção de todos os acessórios de metal na posição supina, com duração de seis minutos. A definição de obesidade pela DXA utilizada foi a descrita por Bray GA, que considera o sexo do paciente e sua faixa etária e cuja porcentagem

de gordura considerada como obesidade varia de 26 a 31% nos homens e de 39 a 43% nas mulheres, de acordo com a faixa etária(36).

Para a dosagem da leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 6 e 1beta (IL-6 e IL-1 β) foi utilizado o kit Human Bone Metabolism (Merck Millipore), através da técnica "Quantificação de Proteínas Sérica por Microesferas "Beads" - LUMINEX. As recomendações do fabricante foram seguidas para a análise. Brevemente, as proteínas padrões do kit delicadamente homogeneizadas e diluídas (diluições seriadas). Microesferas de capturas para cada proteína foram alicotadas de acordo com o número de amostras e misturadas para o ensaio. Em seguida, a mistura de microesferas de capturas foi agitada em vórtex e adicionou-se 25 μ l da mistura em 25 μ l de amostra e proteína padrão nas diluições indicadas. A placa foi incubada por 16-18 horas ao abrigo da luz e a 4°C. Após incubação, as amostras foram lavadas e adicionou-se o anticorpo de detecção (25 μ l) em todos os poços de análise, incubando por mais 2 horas. Transcorrido o tempo, adicionou-se a estreptavidina (50 μ l), re-incubando por mais 30 minutos. Após esse período, a placa foi lavada e ressuspensa em tampão de leitura (300 μ l) para aquisição no equipamento MagPix (Merck Millipore, Darmstadt, Germany), utilizando o software Exponent. Após leitura das amostras, os dados foram analisados pelo programa Analyst (Merck Millipore).

Adiponectina foi dosada pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kit R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA). Brevemente, a cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 μ L de solução contendo anticorpo monoclonal contra adiponectina diluídos em solução de PBS (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS-Tween 0,1% (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA). Em seguida, bloqueou-se as placas com uma solução contendo albumina de soro bovino (BSA) 1% (Sigma-Aldrich), durante 2 horas à temperatura ambiente (200 μ L/poço). Após nova lavagem das placas (PBS-Tween 0,1%), em cada poço foi adicionado 100 μ L da amostra ou da proteína padrão. As placas foram novamente incubadas por pelo menos 12 horas a 4°C e em seguida lavadas com PBS-Tween 0,1%. Após a lavagem, as placas foram incubadas com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após nova lavagem (PBS-Tween 0,1%), acrescentou-se 100 μ L/poço de estreptavidina conjugada com peroxidase às placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem (PBS-Tween 0,1%), adicionou-se o cromógeno O -fenileno-

diamina (OPD) (Sigma-Aldrich) às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 490 nM (SOFTmax Pro – versão 2.2.1).

Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando o software estatístico SPSS para MAC (versão 12). Foram calculadas médias e desvios padrão para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Para estabelecer a comparação entre proporções das características de interesse entre homens e mulheres, foram utilizados quatro testes, dependendo da natureza da variável, da variabilidade entre os dois grupos e do número de indivíduos em cada categoria: Teste t considerando variâncias iguais; testes t considerando variâncias desiguais; teste de qui-quadrado para situações onde o número de indivíduos em categorias de interesse era igual a superior a 5; teste exato de Fisher para situações onde o número de indivíduos em categorias de interesse era inferior a 5.

Os testes de correlação foram feitos pela estatística não paramétrica de *Spearman*. Os valores de correlação podem variar entre -1 e +1, sendo -1 a magnitude máxima da correlação negativa e, +1, da correlação positiva.

A curva ROC (da língua inglesa, receiver operating characteristic curve) e seus parâmetros – acurácia, sensibilidade e especificidade – indicaram qual deveria ser o ponto de corte para a variável que melhor se associou com a leptina na indicação de valores alterados. Esse ponto de corte foi escolhido visando maximizar a acurácia dentro de um valor de sensibilidade elevado (acima de 75%), independente do valor de especificidade.

Ao longo de todo o estudo, valores de p inferiores a 5% foram adotados como significativos do ponto de vista estatístico e valores de p inferiores a 10% foram adotados como significância limiar (tendência à significância estatística).

Ética

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 10/01/12, CAAE 0547.0.203.000-11, com adendo e TCLE aprovados em 20/02/2013.

Resultados

Foram estudados noventa e nove pacientes com média de idade de $54,5 \pm 11$ anos e tempo médio de doença de $16,5 \pm 9,3$ anos, sendo 89 (89,9%) do sexo feminino. As características demográficas e os fatores relacionados à doença estão descritos na tabela 1.

O IMC médio encontrado foi de $27,1 \pm 4,3$ Kg/m², a média de CC foi de $93,9 \pm 12,1$ cm e o percentual médio da gordura total pela DXA foi de $41,7 \pm 6,8\%$. A frequência de obesidade encontrada variou de acordo com os diferentes critérios, sendo de 31,3% pelo IMC, 85,9% pela CC e 57,6% pela DXA.

O nível médio de leptina sérica foi de $24,5 \pm 22,5$ ng/ml, sendo significativamente maior em pacientes obesos quando comparados com não obesos, tanto quando o IMC foi utilizado ($36,1 \pm 28,7$ ng/ml e $19,36 \pm 17,1$ ng/ml para obesos e não-obesos, respectivamente, $p=0,001$), como quando a DXA foi o parâmetro ($30,3 \pm 26,1$ ng/ml e $15,8 \pm 11,8$ ng/ml, para obesos e não-obesos, respectivamente, $p=0,002$). As correlações de *Spearman* entre o nível sérico de leptina e as medidas de obesidade são mostradas na tabela 2. Observa-se que todas as correlações com as medidas de obesidade são positivas e significativas ($p < 0,001$) e que a leptina se correlacionou mais fortemente com a gordura corporal obtida pela DXA. O ponto de corte de leptina sérica para detecção de obesidade nessa população foi definido a partir desse método. Com a construção de curva ROC o valor de 6,52 ng/ml foi definido como marcador de obesidade com sensibilidade de 92,9% e especificidade de 23,8%. As correlações da leptina com a gordura corporal pela DXA não foram influenciadas pela variável DAS28, IL-1 β , IL-6, TNF- α ou dose acumulada de corticoide. Correlação positiva entre o nível sérico de leptina e a presença de síndrome metabólica foi encontrada nos pacientes não obesos.

Na tabela 2, observa-se que não houve correlação entre o nível sérico de leptina e marcadores de atividade de doença como o DAS28, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e nem com as citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6. A correlação foi positiva com o TNF α . Também não houve correlação entre os níveis de leptina e a dose acumulada de corticoide.

Discussão

Esse trabalho é o primeiro estudo brasileiro a avaliar as correlações da leptina com a gordura corporal pela DXA em pacientes com AR. Inicialmente demonstrou-se que os níveis séricos dessa adipocina se correlacionam positivamente com três diferentes métodos de detecção de obesidade. Foi possível, de forma subsequente, estabelecer um nível sérico acima do qual há significativa sensibilidade para a presença de aumento da massa gorda, através de um método mais acurado para o estudo da obesidade e composição corporal.

Correlação entre leptina e IMC em pacientes com AR já foi anteriormente descrita, mas com resultados conflitantes. Correlação positiva foi demonstrada por *Nishiya et al* em 2002(37), por *Rho et al* em 2009(38), *Hayashi et al* em 2012(39) e por *Mirfezi et al* em 2014(40). *Hayashi et al* (39) mostraram também uma correlação positiva entre a leptina e a CC, semelhante ao nosso resultado. No estudo de *Oner et al* de 2015, cujo objetivo era avaliar a correlação entre a leptina e atividade de doença em 106 pacientes com AR, o IMC não se correlacionou com a leptina(41). Da mesma forma, correlação positiva entre leptina e gordura corporal pela DXA foi demonstrada em amostras muito reduzidas de pacientes com AR, 16 e 38 pacientes (42). Nossos resultados em 99 pacientes brasileiros com AR estabelecida confirmam essa correlação. Obtém-se suporte para futuras investigações que visem intervenções terapêuticas sobre essa complexa interação entre o sistema das adipocinas e doença reumatoide.

A leptina é considerada um importante regulador do peso corporal já que leva à diminuição da ingesta alimentar e a um aumento do consumo energético. No entanto, nos obesos, os níveis plasmáticos aumentados não induzem as esperadas respostas de diminuição do aporte calórico e nem aumento do gasto energético. Isso sugere que exista uma resistência à ação da leptina, consequência da limitação do sistema de transporte sanguíneo até o cérebro, da mutação do receptor de leptina no hipotálamo, ou de inibição da sinalização dos mecanismos de resposta

nos neurônios hipotalâmicos(15, 43). Os níveis séricos esperados para a população normal foram descritos em 1996, a partir da avaliação de 136 indivíduos eutróficos e 138 obesos, segundo o IMC. Os valores encontrados foram $7,5\pm 9,3$ ng/ml e $31,3\pm 24,1$ ng/ml, para peso normal e obesos, respectivamente. Encontramos níveis séricos médios significativamente maiores em obesos comparados a não-obesos: $36,1\pm 28,7$ ng/ml e $19,36\pm 17,1$ ng/ml, respectivamente ($p=0,001$). A obesidade ou a dificuldade do organismo em lidar com o excesso de massa gorda podem implicar em pior controle da doença reumatoide, como demonstrada pela menor resposta aos agentes biológicos bloqueadores do TNF- α em pacientes obesos(44).

Nesse estudo, os níveis séricos de leptina ($24,5\pm 22,5$ ng/ml) podem ser considerados elevados, o que está de acordo com achados de recente meta-análise de indivíduos com AR (45). Além do papel no controle do peso corpóreo, a leptina participa da resposta imune de diversas maneiras. Exerce efeito predominantemente pró-inflamatório, especialmente na inflamação crônica. Seus receptores são expressos em diferentes células do sistema imune e a ligação com a leptina desencadeia uma série de respostas inflamatórias. Estímulos inflamatórios e infecciosos como a IL-1, lipopolissacarídeos e o TNF- α seriam capazes de aumentar os níveis séricos, o que correlacionaria com o nível de inflamação(46).

A associação entre a leptina e os parâmetros de atividade de doença na AR ainda não está bem estabelecida. Alguns estudos demonstraram correlação positiva com o DAS28(47-49) embora outros não confirmem essa associação (41, 50). Não encontramos associação entre a leptina e parâmetros de atividade de doença como o DAS28, PCR, VHS ou com as citocinas IL-1 β e IL-6. Em parte, esses resultados conflitantes poderiam ser explicados pelas diferenças entre as populações e entre os métodos utilizados: distintos tempos de duração de doença, idade e IMC, amostras com restrição de tamanho, utilização de fármacos para tratamento da AR e diferentes técnicas de detecção de leptina poderiam influenciar a análise dos resultados (51, 52). Nosso estudo foi realizado em pacientes com AR estabelecida e média de duração de doença de 16,5 anos, mas, a dose acumulada de corticoide e níveis séricos de citocinas inflamatórias não influenciaram a correlação da leptina com a obesidade.

O ponto de corte da leptina definido nesse artigo como marcador de obesidade foi determinado utilizando-se o parâmetro de alta sensibilidade e baixa especificidade, considerando que essa dosagem deveria funcionar como um teste de triagem. Dessa forma, a

probabilidade de um paciente obeso não ser identificado seria pequena. Os falsos positivos, no entanto, seriam submetidos a ações de alterações dietéticas e comportamentais, que são medidas preventivas benéficas à saúde de forma geral.

De interesse, encontramos correlação positiva entre leptina e presença de síndrome metabólica em pacientes não obesos assim classificados pela gordura corporal pela DXA. A dosagem elevada da leptina nesse grupo não obeso pode ser um alerta para o distúrbio metabólico que aumenta o risco cardiovascular. Encontrar um marcador de distúrbio metabólico na ausência de obesidade pode significar oportunidade de intervenção e adoção de medidas profiláticas e controle intensivo da AR que seriam capazes de mudar o desfecho cardiovascular desses pacientes.

Nosso estudo apresenta como limitações o delineamento transversal e o tamanho da amostra. No entanto, trata-se de um passo inicial para a determinação do papel da leptina na AR, o que vem ganhando destaque recente. A identificação de um marcador de aumento de massa gorda se mostra necessária, uma vez que medidas antropométricas tradicionais não classificam de forma adequada os pacientes obesos com AR. Isso foi demonstrado pela frequência variável de obesidade nesse estudo: 31,3% pelo IMC, 85,9% pela CC e 57,6% pela DXA, que é o padrão ouro.

A leptina vem se mostrando potencialmente útil nesse processo imunometabólico que liga a doença reumática ao tecido adiposo. Concluindo, identificar corretamente o excesso de massa gorda na população com AR pode contribuir para o controle precoce e efetivo do risco de doenças cardiovasculares, da dislipidemia, do diabetes melito tipo II e da esteatose hepática (53, 54).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	Total n=99	Homens n=10	Mulheres n=89	Valor- p
Idade (anos), média, DP	54,5(11,1)	58,0(12,3)	54,1(11,1)	0,299 ^(§)
Tempo de doença (anos), média, DP	16,5 (9,3)	14,2 (9,3)	16,7 (6,9)	0,413 ^(§)
AR soropositiva (n=84; %)	77,2	71	78	0,654 ^(c)
Manifestações extra-articulares (n=92; %)	16,3	10	17	0,999 ^(c)
Fadiga (%)	23,2	10	25,8	0,111 ^(c)
DAS 28, média, DP	4,9(6,5)	9,7(18,9)	4,3(3,1)	0,413 ^(§)
HAQ, média, DP	1,00(0,78)	0,72(0,58)	1,00(0,80)	0,154 ^(§)
Peso (Kg), média, DP	66,4(12,3)	70,3(8,3)	66,0(12,6)	0,301 ^(§)
Altura (metros), média, DP	1,56(0,08)	1,67(0,08)	1,55(0,07)	<0,001 ^{**** (§)}
IMC, média, DP	27,1(4,3)	25,3(3,7)	27,3(4,4)	0,175 ^(§)
IMC>30 (%)	31,3	10,0	33,7	0,165 ^(c)
CC (cm), média, DP	93,9(12,1)	95,0(9,5)	93,7(12,4)	0,404 ^(§)
Obesidade abdominal (%)	85,9	60,0	88,7	0,033 ^{** (c)}
Gordura Corporal Total (%), média, DP	41,7(6,8)	42,8(5,4)	32,2(10,5)	0,011 ^{** (§)}
Obesidade abdominal (%)	57,6	70,0	56,1	0,511 ^(c)
PCR, média, DP	16,2(24,2)	11,7(6,1)	16,7(25,5)	0,138 ^(§)
VHS, média, DP	29,3(23,9)	28,3(20,9)	38,3(42,8)	0,483 ^(§)
Leptina (ng/ml), média, DP	24,5(22,5)	11,3(16,4)	26,0(22,7)	0,023 ^{** (§)}
Adiponectina (µg/ml), média, DP	5,2(0,42)	4,7(0,46)	5,2(0,39)	0,001 ^{*** (§)}
IL6, média, DP	11,3(23,7)	4,3(7,6)	12,0(24,8)	0,037 ^{** (§)}
Tabagismo (atual ou prévio)(%)	29,2	60	25,8	0,060 ^{* (+)}
Hipertensão (%)	56,5	50	57,3	0,659 ⁽⁺⁾
Diabetes (%)	14,1	10	14,6	0,571 ^(c)
Dislipidemia (n=97; %)	47,4	50	47,1	0,863 ⁽⁺⁾
Síndrome Metabólica (%)	50,5	40	51,6	0,525 ^(c)
Anti-TNF (n=90; %)	16,6	10	18,7	0,203 ^(c)
AINE fixo (n=82; %)	20,7	0	23,2	0,192 ^(c)
Prednisona (%)	59,6	30	63	0,085 ^{* (c)}
Hipolipemiante (n=89; %)	22,4	10	24	0,446 ^(c)
Anti-HAS (n=95; %)	49,4	40	50	0,740 ^(c)
Anti diabético (n=96; %)	15,6	10	16,82	0,999 ^(c)

DP= desvio padrão, DAS 28 = *Disease Activity Score*, HAQ= questionário de capacidade funcional, AR= artrite reumatoide, IMC= índice de massa corporal, CC= circunferência de cintura, TNF= fator de necrose tumoral, AINE= anti-inflamatório não esteroidal, HAS= hipertensão arterial sistêmica

(§) Variável normal, teste t para variâncias iguais; (§) Variável não normal, teste não paramétrico de Wilcoxon;

(c) teste exato de Fisher; (+) teste do qui-quadrado de Pearson; * p<0,1; **p<0,05; ****p<0,001

Tabela 2- Correlações entre níveis séricos de leptina e fatores relacionados

V a r i á v e i s	Correlação	Valor-p
IMC	0,520	<0,001***
CC	0,489	<0,001***
Gordura Corporal Total	0,634	<0,001***
DAS 28	0,023	0,831
VHS	0,002	0,982
PCR	0,123	0,232
TNF- α	0,215	0,034*
IL1- β	-0,071	0,488
IL6	0,113	0,270

IMC= índice de massa corporal, CC= circunferência de cintura , DAS 28 = *Disease Activity Score*, VHS= velocidade de hemossedimentação, PCR= proteína C reativa, TNF= fator de necrose tumoral, IL= interleucina, * p<0,1; **p<0,05; ****p<0,001

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scarno A, Perrotta FM, Cardini F, Carboni A, Annibali G, Lubrano E, et al. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):328-35.
2. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care.* 2012;18(13 Suppl):S295-302.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-108.
4. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54-8.
5. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol.* 1997;24(3):445-51.
6. Myasoedova E, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):342-7.
7. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737-45.
8. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res.* 2014;2014:343746.
9. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Söderberg S, Alberti KG, et al. Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(12):2707-16.
10. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3450-7.

11. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr.* 1999;129(1S Suppl):227S-37S.
12. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911-9; quiz 20.
13. Scivo R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic diseases and obesity: adipocytokines as potential comorbidity biomarkers for cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:808125.
14. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(12):716-24.
15. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;967:379-88.
16. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:1932-47.
17. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(15):1201-10.
18. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772-83.
19. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Schölmerich J, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA.* 2003;290(13):1709-10.
20. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73(6):977-85.
21. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(2):286-94.

22. Katz PP, Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G, Margaretten M, Barton J, et al. Sex differences in assessment of obesity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):62-70.
23. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1124-31.
24. Hunter HL, Nagy TR. Body composition in a seasonal model of obesity: longitudinal measures and validation of DXA. *Obes Res*. 2002;10(11):1180-7.
25. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr*. 1990;51(6):1106-12.
26. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, et al. One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;94(6):2368-74.
27. Xia Y, Ergun DL, Wacker WK, Wang X, Davis CE, Kaul S. Relationship between dual-energy X-ray absorptiometry volumetric assessment and X-ray computed tomography-derived single-slice measurement of visceral fat. *J Clin Densitom*. 2014;17(1):78-83.
28. Micklesfield LK, Goedecke JH, Punyanitya M, Wilson KE, Kelly TL. Dual-energy X-ray performs as well as clinical computed tomography for the measurement of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(5):1109-14.
29. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, et al. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):984-93.
30. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(6):1313-8.
31. Dao H-H. Abnormal body composition phenotypes in vietnameses women with early rheumatoid arthritis. In: Do Q-T, editor. *Rheumatology2011*. p. 1250-8.

32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.

33. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.

34. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.

35. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80.

36. Bray G. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and the Metabolic Syndrome.* 3rd edn ed. *Handbooks in Health Care: Newtown, PA*2003.

37. Nishiya K, Nishiyama M, Chang A, Shinto A, Hashimoto K. [Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with body mass index]. *Rinsho Byori.* 2002;50(5):524-7.

38. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1906-14.

39. Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2012;28(11-12):1109-14.

40. Mirfeizi Z, Noubakht Z, Rezaie AE, Jokar MH, Sarabi ZS. Plasma levels of leptin and visfatin in rheumatoid arthritis patients; is there any relationship with joint damage? *Iran J Basic Med Sci.* 2014;17(9):662-6.

41. Oner SY, Volkan O, Oner C, Mengi A, Direskeneli H, Tasan DA. Serum leptin levels do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(1):50-4.

42. Kopec-Medrek M, Kotulska A, Widuchowska M, Adameczak M, Więcek A, Kucharz EJ. Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF- α antagonist. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3383-9.
43. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2087-93.
44. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(5):543-9.
45. Tian G, Liang JN, Pan HF, Zhou D. Increased leptin levels in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2014;183(4):659-66.
46. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(1):1-16.
47. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1198-201.
48. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):537-40.
49. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2011;50(4):269-75.
50. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici MZ. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis ? *Rheumatol Int.* 2007;27(4):335-8.
51. Del Prete A, Salvi V, Sozzani S. Adipokines as potential biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:425068.
52. Tian G, Liang JN, Wang ZY, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014;177(3):557-70.
53. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, Association AD, Diabetes EAftSo. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes

Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-304.

54. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-80.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além de constituírem um projeto de pesquisa de pós-graduação, esse trabalho e a linha de pesquisa no qual está inserido foram desenvolvidos dentro de um conjunto de ações pensadas com o intuito de proporcionar um melhor atendimento e tratamento aos pacientes no que diz respeito não só à abordagem da sua doença em si, mas também das várias comorbidades que os acometem. A partir disso, é possível conhecer melhor nossa população e obter maior entendimento das áreas em que a assistência prestada atinge os objetivos desejados e nas quais há déficits no alcance das metas. A linha de pesquisa continua com os mesmos pesquisadores, e novos pacientes estão sendo incluídos com o objetivo de aumentar a amostra e ampliar as análises.

APÊNDICES

PROTOCOLO DE PESQUISA

PROT.2.DOC OU ETICPROT.897(3)

I.1. TÍTULO DO PROJETO:

ESTUDO DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO A PRESENÇA DE OBESIDADE DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E PELA AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL.

I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL*

Nome: Marcus Vinícius Melo de Andrade

Identidade: M2720437

CPF: 909992156-04

Endereço: Av. Alfredo Balena 190, 2º andar, sala 295. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG

Correspondência: Av. Alfredo Balena 190, 2º andar, sala 295. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Telefone: 3409-9762

Correio eletrônico: mandrade@medicina.ufmg.br

Nome: Adriana Maria Kakehasi

Identidade: 22307242-2

CPF: 835054236-53

Endereço: Av. Alfredo Balena 190, 1º andar, sala 193. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG

Correspondência: Av. Alfredo Balena 190, 1º andar, sala 193. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG.

Telefone: 3409-9757

Correio eletrônico: amkakehasi@ufmg.br

Nome: Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães

Identidade: MG10536589

CPF 040941496-43

Endereço: R. Santa Catarina 1340/1301- Lourdes- Belo Horizonte - MG

Correspondência: R. Santa Catarina 1340/1301- Lourdes- Belo Horizonte - MG

Telefone:88495330

Correio eletrônico: mfbresende@yahoo.com.br

* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, FACULDADE DE MEDICINA

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG
em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:
Diligência/pendências:

II TÍTULO DO PROJETO

ESTUDO DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO A PRESENÇA DE OBESIDADE DEFINIDA POR ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS E AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

III SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete as articulações sinoviais e constitui um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). Obesidade e inflamação sistêmica podem ser fatores contribuintes para o maior risco cardiovascular. No entanto, a elevação nos níveis de citocinas circulantes pode causar alteração na relação entre gordura corporal e massa magra, resultando na inadequação do índice de massa corporal (IMC) ou da medida da circunferência abdominal como parâmetros para caracterizar obesidade. **Objetivo:** estabelecer a relação entre níveis circulantes de citocinas inflamatórias e adipocinas e obesidade numa população com AR, definida por índices antropométricos e por absorciometria com raio-X de dupla energia (DXA). Objetivos secundários: avaliar a necessidade de definição de novos pontos de corte para medidas antropométricas habituais (índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal) em pacientes com AR, através da comparação entre essas medidas e índices de composição corporal obtidos pela DXA); determinar e comparar a prevalência de anormalidades cardiometabólicas e síndrome metabólica em pacientes com AR classificados como peso normal, sobrepeso e obesos, usando tanto o IMC quanto a DXA; avaliar relação entre níveis circulantes de citocinas inflamatórias, adipocinas e ghrelina com a atividade da doença. **Métodos:** Serão estudados pacientes adultos com AR, incluídos consecutivamente dentre os indivíduos em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes serão submetidos à avaliação clínica, exame de composição corporal por DXA, e serão colhidas amostras para avaliação da atividade inflamatória e componentes de síndrome metabólica. **Relevância:** A compreensão dos mecanismos inflamatórios na AR, suas relações com a atividade da doença e consequências sistêmicas poderão permitir intervenções de estilo de vida e o desenvolvimento de terapêuticas específicas com potencial para impedir a evolução da doença e o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Artrite reumatoide, obesidade, composição corporal, risco cardiovascular, citocina, adipocinas, inflamação

Data prevista para o início do projeto: março de 2013

Data prevista para o encerramento: fevereiro de 2017

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

Objetivo principal:

Estabelecer a relação entre níveis circulantes de adipocinas e citocinas inflamatórias (interleucinas 1, 6, 17 e 33, fator de necrose tumoral alfa) e obesidade numa população com AR, definida por índices antropométricos e pela absorciometria com raio-X de dupla energia (sistema DXA).

Objetivos específicos:

Avaliar a necessidade de definição de novos pontos de corte para medidas antropométricas habituais (IMC e circunferência abdominal) em pacientes com AR, através da comparação entre essas medidas e índices de composição corporal obtidos pela DXA);

Determinar e comparar a prevalência de anormalidades cardiometabólicas e síndrome metabólica em pacientes com AR classificados como peso normal, sobrepeso e obesos, usando tanto o IMC quanto a DXA;

Avaliar relação entre níveis circulantes de citocinas inflamatórias e atividade da doença;

Determinar níveis séricos do hormônio ghrelina em pacientes com AR e avaliar relação com dados antropométricos e de composição corporal dessa população;

Avaliar a prevalência de sarcopenia nos pacientes com AR através da medida da massa magra e o estado de funcionalidade;

Correlacionar níveis séricos dos componentes lipídico, glicêmico, e proteínas de fase aguda com a composição corporal dos paciente com AR.

Identificação de fatores clínicos e laboratoriais preditores de melhora da composição corporal após seis meses de tratamento com agentes biológicos.

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

Artrite reumatoide é uma doença sistêmica crônica de origem autoimune que acomete as articulações sinoviais, em geral com distribuição simétrica. Afeta 0,5 a 2% da população, tem distribuição mundial e ocorre em ambos os sexos, com predominância feminina (2-4 mulheres para cada homem).^{1,2} Sua etiologia ainda não foi completamente elucidada e sua fisiopatologia é multifatorial e complexa. Componentes ambientais e genéticos influenciam seu aparecimento.³

Pacientes com AR apresentam morbidade e mortalidade aumentadas em relação à população geral.⁴ De fato, além de ser uma condição com potencial para destruição articular, incapacidade funcional e redução da qualidade de vida, a AR constitui um fator de risco independente para mortalidade precoce dos pacientes. Essa mortalidade precoce está associada ao maior risco de morte por DCV.⁵⁻⁷ Gabriel, em 2008, descreveu que os eventos cardiovasculares ocorrem aproximadamente uma década mais cedo nos pacientes com AR⁸, sugerindo que, assim como o diabetes mellitus, essa doença é um fator de risco independente e significativo para doença arterial coronariana (DAC).

A causa da aterosclerose precoce na AR não está completamente elucidada, mas é provável que a combinação de fatores de risco tradicionais para DAC e fatores de risco não tradicionais, como a inflamação persistente, sejam importantes para o aparecimento e desenvolvimento da aterosclerose.^{5,9} Os mediadores inflamatórios circulantes, tão importantes na fisiopatologia da AR, podem influenciar o equilíbrio metabólico e a integridade da parede arterial, propiciando a evolução dos estágios de aterosclerose, desde disfunção endotelial, desenvolvimento e ruptura de placa.^{10,11}

A síndrome metabólica (SM) corresponde a uma série de fatores de risco cardiovasculares cuja fisiopatologia se relaciona a resistência periférica à insulina: diabetes e aumento da glicemia de jejum, elevação do colesterol, obesidade abdominal e elevação da pressão arterial sistêmica. Estima-se que cerca de 20-25% da população adulta do mundo tenha síndrome metabólica e esses estão duas vezes mais propensos a morrer e ter um evento cardíaco agudo ou acidente vascular cerebral em comparação com as pessoas sem a síndrome.¹²

O interesse na identificação da presença de SM em pacientes com AR surgiu recentemente, justificada pela necessidade de compreender melhor os fatores determinantes de doenças cardiovasculares nesses pacientes. Em 2002, estudo que utilizou pacientes com osteoartrite como controle, mostrou que pacientes com AR apresentavam níveis de HDL mais baixos e estavam diretamente associados com os níveis de proteína C reativa (PCR).¹³ Em 2008, Chung et al. demonstraram pela primeira vez um aumento na prevalência de SM em pacientes com AR quando comparados com controles ajustados para idade, raça e sexo.¹⁴

Outros estudos obtiveram resultados conflitantes. Karvounaris e colaboradores não relataram diferença estatisticamente significativa entre AR e controles quanto à presença de SM.¹⁵ Em 2010, pesquisadores norte-americanos avaliaram a presença de fatores de risco cardiovasculares e os critérios do NCEP III para SM em um estudo caso-controle com 131 pacientes com AR e 121 controles. A diferença na prevalência da SM não foi estatisticamente significativa entre pacientes e controles (36% versus 27%, $P = 0,12$, respectivamente). Esses autores quantificaram a gordura visceral e subcutânea através de tomografia computadorizada. A distribuição de gordura abdominal diferiu significativamente dependendo da atividade de AR, e foi mais significativamente associada a fatores de risco cardiovasculares em pacientes com AR que nos controles.¹⁶

A existência de múltiplas definições de SM tem causado confusão e resultado em divergências nos resultados dos estudos. Obesidade central, facilmente avaliada pela circunferência abdominal e independentemente associada a cada um dos outros componentes da SM, é agora considerada um fator obrigatório pela definição da International Diabetes Federation (IDF). Resistência à insulina, de difícil mensuração na prática diária, não é um quesito essencial.¹⁷

Evidências apontam que na AR o peso corporal e a medida do IMC podem não refletir de forma acurada a quantidade de gordura corporal. A inflamação crônica sistêmica pode afetar a composição corporal e o metabolismo, resultando na chamada caquexia reumatoide ou perda de massa muscular, especialmente na musculatura esquelética. A caquexia reumatoide pode ocorrer com pouca ou nenhuma perda de peso indicando que ocorre, concomitantemente, um aumento da gordura corporal. O excesso da gordura corporal, por sua vez, pode levar a níveis não saudáveis de hormônios, proteínas e citocinas, que perpetuam a inflamação e elevam o risco cardiovascular e outros processos patológicos. Desde a identificação da leptina em 1994,

o tecido adiposo deixou de ser considerado como um reservatório de energia sendo atualmente considerado como local de produção de vários peptídeos bioativos. Essas moléculas são conhecidas como adipocinas e parecem participar da modulação de fatores de risco cardiovascular como resistência à insulina e aterogênese bem como de reações inflamatórias e imunológicas. A leptina e adiponectina são as adipocinas mais estudadas, além delas podemos citar a resistina, visfatina, vaspina, quemerina e omentina.^{19,20}

Recentemente importante questão sobre obesidade sugere que sua presença não é, obrigatoriamente, sinônimo de distúrbio metabólico. Os obesos metabolicamente saudáveis podem corresponder a até 20% do total de obesos classificados através do IMC, como mostra o estudo de Karelis e colaboradores.²¹ Fatores como a composição corporal, a distribuição da gordura corporal e o gasto energético seriam importantes na determinação dos riscos aumentados aos quais os obesos estariam expostos. Além disso, alguns indivíduos com peso normal pela classificação do IMC apresentam sinais prematuros de resistência à insulina, hiperinsulinemia e dislipidemia. A presença dessas alterações nesse grupo de indivíduos pode passar despercebida durante anos devido ao peso considerado normal, o que impede a instituição de medidas de prevenção e tratamento.

Alterações na composição corporal referentes à massa livre de gordura, a chamada massa magra, também são relevantes. Uma redução dessa massa, que em casos extremos é denominada sarcopenia, leva à fraqueza, incapacidade e anormalidades metabólicas. Em idosos, a diminuição da massa livre de gordura está significativamente associada ao prolongamento das internações hospitalares, a complicações infecciosas ou não, e ao aumento da mortalidade em geral.²²

Ainda que o padrão ouro para definição de obesidade seja excesso de gordura corporal, clínicos e epidemiologistas habitualmente usam o IMC como uma maneira de definir a presença de obesidade. O IMC apresenta algumas vantagens como sua simplicidade e facilidade em ser reproduzido. Estudos já demonstraram a associação entre valores extremos de IMC e aumento da mortalidade.²³ No entanto, uma importante limitação do IMC é que essa medida não fornece dados sobre a distribuição da gordura corporal e não é capaz de distinguir o que é gordura e o que é massa magra. A absorciometria com raio-X de dupla energia (DXA) é uma técnica que mede diferentes atenuações de dois feixes de raios-X de energias diferentes que passam pelo corpo. Esses raios são emitidos por uma fonte que passa por baixo do

indivíduo, o qual permanece em posição supina sobre a mesa. Após passar pelo indivíduo, os raios-X atenuados são medidos por um detector discriminante de energia. É uma técnica não invasiva considerada segura e que pode medir três componentes corporais: massa de gordura, massa livre de gordura e massa óssea. O exame dura seis minutos e a quantidade de radiação recebida pelo indivíduo é pequena.²⁴

Interleucinas (IL) 1, 18 e 33 são expressas em abundância na AR. TNF- α e IL-1, 6 e 17 amplificam a diferenciação de osteoclastos enquanto a inibição de IL-6 e TNF- α retardam o aparecimento de erosões ósseas.²⁵ Além de importantes mediadores inflamatórios responsáveis pela destruição da cartilagem articular e erosão do osso subcondral na AR, níveis elevados de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , têm sido descritos também na obesidade.

Recentes avanços demonstram que o adipócito sintetiza e libera diversas substâncias, não sendo apenas uma célula armazenadora de energia. Entre as substâncias liberadas pelo adipócito incluem-se a adiponectina, IL-6, TNF- α e a leptina.²⁶ Especificamente, a leptina desempenha importante papel no controle da ingestão alimentar e no controle do peso corporal em mamíferos. Os adipócitos também secretam adipocinas que induzem inflamação. A elevação da produção de resistina em sítios inflamação, e a relação entre níveis séricos de resistina e atividade de doença sugerem um papel dessa adipocina na patogênese da AR.²⁷

Está bem estabelecido que a obesidade promove desvio Th1 e induz a condição inflamatória. No entanto, não é certo que a célula Th17 esteja relacionada com obesidade induzida por inflamação e auto-imunidade. Embora os mecanismos não estejam claros, estudos com modelos animais de camundongos obesos sugerem que células Th17 e IL-17 têm papel importante agravando doença articular.²⁸ Citocinas inflamatórias podem ter papel adicional na indução de dano articular em pacientes obesos com AR. Caso isso seja confirmado, novas modalidades terapêuticas que têm com alvo essas citocinas poderiam ser especificamente indicadas nesse grupo de pacientes.

O hormônio ghrelina, recentemente descoberto, influencia o metabolismo energético e o peso corporal.²⁹ Em adição aos efeitos da grelina sobre o apetite e obesidade, a grelina também desempenha papel cardioprotetor, reduzindo a atividade nervosa simpática, impede atrofia muscular ao induzir a diferenciação muscular, e regula a formação óssea ao influenciar

proliferação e diferenciação de osteoblastos.³⁰

Esse novo hormônio tem sido avaliado em AR.³¹ Os escassos estudos mostram resultados ainda conflitantes, evidenciando níveis séricos menores ou iguais aos controles, ausência de efeito do tratamento anti-TNF nos níveis de ghrelina ou resistência insulínica. Em apenas um estudo polonês o uso do anti-TNF diminuiu níveis de ghrelina.

Esses papéis multifacetados de grelina podem representar alvos altamente atrativos para o desenvolvimento de drogas. Miméticos de grelina poderiam ser utilizados para o tratamento de aspectos relevantes para a artrite reumatoide, como doenças cardíacas, sarcopenia e osteoporose.

A AR representa condição prevalente, na qual o risco aumentado de eventos cardiovasculares justifica o estudo da prevalência de obesidade, SM e o aprimoramento da acurácia das ferramentas utilizadas para o seu diagnóstico. A compreensão dos mecanismos inflamatórios na AR, suas relações com a atividade da doença e consequências sistêmicas poderão permitir intervenções de estilo de vida e o desenvolvimento de terapêuticas específicas com potencial para impedir a evolução da doença e o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas.

Referências

1. Senna, De Barros et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31(3): 594-7.
2. Delgado-Vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: what to expect from Latin America?. *Biomedica*. 2006 Dec;26(4):562-84.).
3. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1223-9.
4. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughan WK. Severe functional declines, work, disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984 27: 864-872.

5. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2008 Oct; 121(10 Suppl 1):S3-8.
6. Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Oct;12(5):379-85.
7. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2268-74.
8. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S9-S14.
9. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Sep;25(9):1776-85.
10. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):2957-63.
11. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35:8---17.
12. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112(5):666-73
13. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.* 2002;4(6):R12. Epub 2002 Sep 16.
14. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2):756-63
15. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):28-33.
16. Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3173-82.

17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
18. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, Criswell LA. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Feb;63(2):261-8.
19. Dessein PH, Norton GR, Badenhorst M, Woodiwiss AJ, Solomon A. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:461849.
20. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*. 2012 Aug;51(5):513-28.
21. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2569-75.
22. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012 Oct;31(5):583-601.
23. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):737-46.
24. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr*. 1990 Jun;51(6):1106-12.
25. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of arthritis rheumatoid. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
26. Frühbeck G, Ambrosi JA, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
27. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, Anderlova K, Muller-Ladner U, Pavelka K, Haluzik M. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007;66:458-63.

28. Winer S, Paltser G, Chan Y, Tsui H, Engleman E, Winer D, Dosch HM. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol* 2009;39:2629-35.
29. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
30. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Nov;16(6):619-624.
31. Chen CY, Tsai CY. From endocrine to rheumatism: do gut hormones play roles in rheumatoid arthritis? *Rheumatology*, 2013 epub ahead of print

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Este projeto constitui parte da pesquisa intitulada: “Avaliação longitudinal clínica, laboratorial, de imagem e em qualidade de vida de pacientes com Artrite Reumatoide acompanhados pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, conforme comprovante anexo.

Serão incluídos pacientes com 18 anos ou mais de idade, com diagnóstico confirmado de artrite reumatoide, segundo os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology - ACR), 1987 e/ou critérios da Liga Europeia contra o Reumatismo/ACR (EULAR/ACR), 2010 (ANEXO I). Os pacientes serão incluídos de maneira consecutiva dentre os 290 indivíduos já em acompanhamento nos ambulatórios de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Após a coleta dos dados, realização dos procedimentos da pesquisa e obtenção dos resultados referentes aos primeiros trinta pacientes, será realizado cálculo da amostra para ajuste do seu tamanho.

O cálculo amostral realizado baseando-se na prevalência de obesidade na AR foi de 160 pacientes.

Durante visita periódica ao Serviço de Reumatologia, os pacientes serão convidados a participar do estudo. Todos terão acesso à leitura do termo de consentimento livre e

esclarecido (TCLE) e esclarecimento de possíveis dúvidas, para então assiná-lo antes da realização de qualquer procedimento.

As informações sobre critérios diagnósticos, manifestações clínicas e laboratoriais, comorbidades - incluindo fatores de risco para doença coronariana e os critérios para a definição de SM - assim como os tratamentos atuais e prévios, serão obtidas por questionário desenvolvido para o estudo e por revisão dos prontuários (ANEXO II).

Será realizada, além do exame clínico habitual, mensuração da circunferência abdominal (CA), peso (kg), altura (cm), definição do IMC, relação cintura-quadril e medida da panturrilha. Serão coletados dados de exames laboratoriais realizados pelos pacientes, segundo o protocolo para o atendimento em AR do Serviço de Reumatologia (ANEXO III). Será colhida uma única amostra de sangue periférico, sem necessidade de jejum, para as dosagens das citocinas inflamatórias. Essas dosagens serão feitas pelo método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), seguindo as recomendações do fabricante dos kits (R&D System Inc, Minneapolis, MN, USA). Serão dosados os níveis séricos de ghrelina, leptina, adiponectina, resistina, visfatina, vaspina, quemerina e omentina.

Os pacientes com indicação de realização de densitometria óssea (pacientes com AR que nunca realizaram o exame, ou periodicidade anual para pacientes com diagnóstico de AR que apresentaram osteopenia ou osteoporose no último exame ou intervalo de dois anos para quem apresentou densitometria óssea normal no último exame), serão convidados a realizar, durante a realização do exame de densitometria óssea, exame de avaliação da composição corporal. Para pacientes que estiverem iniciando tratamento com agentes biológicos será proposta nova avaliação clínica e da composição corporal após seis meses.

A definição de obesidade utilizada será a proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS): $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, circunferência abdominal (média de duas medidas realizadas no ponto médio da distância entre a borda inferior das costelas e a crista ilíaca) de $\geq 88 \text{ cm}$ para mulheres e relação cintura /quadril $\geq 0,85$ (medida do quadril realizada no ponto de maior circunferência sobre a região glútea).¹

A presença de SM será identificada pelo critério da Federação Internacional da Diabetes (IDF).² Será utilizado o critério de Bray para classificar os pacientes estudados em normal,

sobrepeso e obeso baseado no percentual de gordura corporal.³ Para definir sarcopenia será utilizado o critério de Baumgartner.⁴

1. *World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000.*
2. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469–480.*
3. *Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and the Metabolic Syndrome, 3rd edn. Handbooks in Health Care: Newtown, PA, 2003.*
4. *Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998 Apr 15;147(8):755-63*

Análise Estatística

Será utilizado o pacote estatístico SPSS versão 17.0 para armazenamento e análise dos dados. As variáveis categóricas serão apresentadas como número (%) e as contínuas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIq) de acordo com sua distribuição. A análise multivariada será realizada utilizando-se a regressão logística e a regressão linear múltipla, sendo considerado significativo $p < 0,05$.

Para verificar a acurácia dos índices de definição de obesidade, serão calculados os valores de sensibilidade, especificidade, índice de Youden e área sob a curva ROC. Para a verificação da concordância dos resultados obtidos através da aplicação dos índices antropométricos com os resultados da DXA será calculado o coeficiente kappa. Neste procedimento, a área sob a curva pode ser usada para quantificar a forma como um preditor discrimina entre indivíduos com e sem uma doença, com a doença neste caso, sendo a obesidade. Para este procedimento, o percentual de gordura corporal obtido por DXA será adotado como padrão ouro para o diagnóstico de obesidade, de acordo com investigações feitas com a população normal. Os valores propostos para população adulta, de 25% de gordura corporal para homens e 32% de gordura corporal para mulheres, serão adotados como referência de corte. Serão usadas curvas ROC para comparar os diferentes métodos de obesidade e definir o melhor ponto de corte com

maior otimização da sensibilidade em função da especificidade para cada uma das medidas antropométricas de obesidade, em relação à definição de obesidade pela DXA.

IV.4. Plano de coleta e análise dos dados

Atividade	1-2 TRIM	3-4 TRIM	5-6 TRIM	7-8 TRIM	9-10 TRIM	11-12 TRIM	13-14 TRIM	15-16 TRIM
Aprovações e assuntos regulatórios								
Estudo piloto								
Realização dos Ensaio								
Análise dos Resultados								
Redação dos Artigos Científicos								

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Não há risco para os pacientes, já que se trata de estudo observacional

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados desta pesquisa serão divulgados em forma de resumo e pôsteres em eventos científicos e por meio de envio de artigos para publicação em periódicos nacionais e internacionais.

IV.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Não se aplica.

IV.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

O estudo será conduzido no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Bias Fortes, localizado à Alameda Álvaro Celso, 175, 2º andar. Os exames de densitometria óssea e composição corporal serão realizados na sala 11, andar térreo do ambulatório Jenny Faria, ao lado do Hospital Bias Fortes (Alameda Álvaro Celso, 117).

IV.9. Orçamento financeiro

Não se aplica

IV.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não se aplica.

IV.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Declaro que os resultados da pesquisa se tornarão públicos, sejam eles favoráveis ou não.

IV.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os dados serão coletados e armazenados pelos investigadores e mantidos em sigilo. Os dados obtidos serão utilizados apenas para os fins deste estudo. A confidencialidade dos sujeitos de pesquisa está garantida.

II. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

V.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

Serão incluídos pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide, com mais de 18 anos, ambos os sexos, sem distinção de cor ou nível sócio-econômico, dentre os 320 indivíduos já em acompanhamento no ambulatório de Artrite Reumatoide do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Essa população não constitui grupo vulnerável.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

A metodologia na pesquisa não inclui procedimento que possa afetar negativamente os sujeitos da pesquisa.

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins

Serão fonte de material para a pesquisa os dados colhidos por ocasião dos atendimentos de rotina dos pacientes, bem como os registros dos atendimentos progressos no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Também serão utilizados os dados e resultados dos exames laboratoriais aos quais rotineiramente os pacientes são submetidos e os resultados da densitometria óssea e da composição corporal através da DXA. Todas informações serão utilizadas exclusivamente para fins da pesquisa, sendo mantidas a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Os pacientes atendidos regularmente no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG e que preencherem critérios de inclusão serão consecutivamente

convidados a participar da pesquisa. Terão tempo para leitura e esclarecimentos sobre o termo de consentimento livre e esclarecido e, após assinarem o documento, serão encaminhados para os procedimentos do estudo.

V.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

Em anexo, nos instrumentos utilizados.

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Não há riscos adicionais para os sujeitos de pesquisa.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Os dados serão coletados e manipulados apenas pelos pesquisadores, sendo garantido a alimentação e manutenção de banco de dados apenas pela pesquisadora candidata à pós-graduação e seus orientadores.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não há previsão de qualquer pagamento aos sujeitos da pesquisa.

III. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Adriana Maria Kakehasi <http://lattes.cnpq.br/9763441199797398>

Marcus Vinícius Melo de Andrade lattes <http://lattes.cnpq.br/7574097294884590>

Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães <http://lattes.cnpq.br/2181999426053760>

Maria Raquel da Costa Pinto <http://lattes.cnpq.br/4225793554079091>

Débora Cerqueira Calderaro <http://lattes.cnpq.br/7829833805354605>

TERMO DE CONSENTIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: AVALIAÇÃO LONGITUDINAL CLÍNICA, LABORATORIAL, DE IMAGEM E EM QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Coordenador: Profa. Adriana Maria Kakehasi

Pesquisadores: Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade, Dra. Maria Raquel da Costa Pinto, Dra. Débora Cerqueira Calderaro.

Prezada(o) Sra./Sr.,

Você foi convidada(o) a participar do estudo intitulado “Avaliação longitudinal clínica, laboratorial, de imagem e em qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide acompanhados pelo serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”.

O objetivo deste projeto é estudar as características clínicas (incluindo exames de laboratório e radiografias), evolução e o tratamento da Artrite Reumatoide em um grupo de pacientes tratados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Não existem muitas informações sobre sua doença, a Artrite Reumatoide, baseadas em pacientes do Brasil e de Minas Gerais. A maioria das informações é de populações européias e norte-americanas. Além disso, ainda não se conhece a causa exata da doença, não dispomos de cura definitiva e cada pessoa ou grupo podem apresentar manifestações diversas.

Como vemos, existe uma necessidade de que pesquisas contínuas sejam realizadas para que se conheça melhor o comportamento da Artrite Reumatoide e o perfil dos pacientes atendidos neste serviço. Este estudo é importante para que se possa conhecer como de fato é esta doença nas nossas populações e para que no futuro se possam estabelecer programas de tratamento e assistência mais adequados à nossa realidade.

Nesta pesquisa serão analisados os dados obtidos no prontuário referentes à sua história médica, ao exame físico e aos dados de exames laboratoriais e radiológicos, avaliados pelos pesquisadores no Ambulatório de Reumatologia da UFMG.

Os procedimentos do estudo – coletas de informações relativas à sua doença e tratamento, exames laboratoriais, exames radiológicos e coleta de sangue – não são diferentes daqueles que você faria como parte da avaliação e seguimento de rotina com o seu médico. As exceções serão:

- coleta de sangue para armazenamento e pesquisa de proteínas produzidas em decorrência da inflamação causada pela sua doença, assim como para estudo de características genéticas relacionadas à Artrite Reumatoide;
- aplicação de questionários para avaliação de sintomas de depressão e ansiedade, do nível de limitações no dia-a-dia e de qualidade de vida;
- realização de um exame de ultra-sonografia das artérias carótidas (localizadas no pescoço).

Para esse exame não é necessário preparo ou jejum e não há injeção de contraste. Ele dura aproximadamente trinta minutos e será agendado conforme sua disponibilidade. Este exame será feito na Clínica Conrad, à rua dos Otoni, 909 Santa Efigênia. O exame avalia a espessura da parede das artérias e sua importância está no fato de que alterações detectadas podem significar risco aumentado de doenças cardiovasculares no futuro.

A equipe médica que já faz o seu atendimento continuará a ser a responsável pelo seu tratamento e manterá a total liberdade nas decisões, não havendo nenhuma limitação por estar participando deste estudo.

Serão realizadas radiografias de algumas partes do seu corpo (mãos e pés), caso já tenha se passado mais de um ano desde o último exame. A quantidade de sangue retirada é na ordem de 15 ml (uma colher de sopa). As amostras serão identificadas com códigos numéricos de tal maneira que você não poderá ser identificado. Se, durante a sua consulta, conforme a indicação do seu médico houver necessidade de mudança dos seus medicamentos ou início de outra medicação para a artrite, prevemos a coleta de nova amostra de sangue para uma segunda dosagem de proteínas da inflamação, seis meses após o início do novo tratamento.

Não se espera que você tenha nenhum risco por participar deste estudo, a não ser o das punções venosas para coleta das amostras de sangue, de maneira idêntica aos exames regulares que o tratamento e acompanhamento da sua doença exigem. As informações obtidas podem não ter relação direta com a sua doença ou com seu tratamento, mas poderão servir para compreender melhor como a Artrite Reumatoide afeta a nossa população.

As informações serão de uso científico e não serão divulgadas para outros fins. Todos os dados referentes aos pacientes são confidenciais. Em nenhum momento haverá liberação de identidade ou quaisquer dados que possam levar à identificação do paciente, ou seja, será feito todo o possível para preservar a sua identidade.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e a sua recusa em participar não afetará de nenhuma maneira o relacionamento com a equipe médica que lhe assiste. Uma vez que você tenha aceitado participar, você permanece com o direito de retirar seu consentimento em qualquer momento. Em caso de dúvidas, entrar em contato com Dra. Maria Raquel ou Profa. Adriana Kakehasi. Endereço para contato (pesquisadores): Al. Álvaro Celso 179, 2o andar, Ambulatório Bias Fortes. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. tel: (31) 3409-9532. E-mail: dramariaraquel@gmail.com.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento para ler antes de assiná-lo, que os detalhes do projeto me foram explicados e que mantereí uma cópia deste consentimento em meu poder.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente

Data: _____
nome da testemunha:

Assinatura do paciente

Data:

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador

Data

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- ADENDO

Pesquisa: AVALIAÇÃO LONGITUDINAL CLÍNICA, LABORATORIAL, DE IMAGEM E EM QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Coordenador: Profa. Adriana Maria Kakehasi

Pesquisadores: Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade, Dra. Maria Fernanda B. Resende Guimarães, Dra. Maria Raquel da Costa Pinto, Dra. Débora Cerqueira Calderaro.

Prezada(o) Sra./Sr.,

Você foi convidada(o) a realizar um exame de composição corporal, junto com o exame de densitometria óssea que já está indicado para o senhor(a). Caso aceite, o exame não terá custo, demorando exatamente seis minutos.

A composição corporal é um exame que vai mostrar a quantidade de gordura e de músculo que existe no seu corpo. Nosso objetivo é estudar a quantidade de gordura do corpo de pacientes com artrite reumatoide para avaliar sua relação com a doença e outros problemas de saúde. Outro problema que pode ocorrer na artrite reumatoide é a perda da massa muscular e poderemos saber mais sobre isso fazendo esse exame.

O exame é simples e indolor, realizado após jejum de oito horas. A densitometria óssea é um exame realizado com doses MÍNIMAS de radiação (raios-X), menor que a radiação empregada em tomografias e radiografias. O exame de composição corporal que será realizado junto vai somar uma quantidade desprezível de radiação ao exame de densitometria. As informações serão de uso científico e não serão divulgadas para outros fins. Todos os dados referentes aos pacientes são confidenciais. Em nenhum momento haverá liberação de identidade ou quaisquer dados que possam levar à identificação do paciente, ou seja, será feito todo o possível para preservar a sua identidade.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária e a sua recusa em participar não afetará de nenhuma maneira o relacionamento com a equipe médica que lhe assiste. Uma vez que você tenha aceitado participar, você permanece com o direito de retirar seu consentimento em qualquer momento.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com Dra. Maria Fernanda Resende ou Profa. Adriana Kakehasi.

Endereço para contato (pesquisadores): Al. Álvaro Celso 179, 2º andar, Ambulatório Bias Fortes. Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG. tel: (31) 3409-9532.

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP): Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3409-4592 – Fax: (31) 3409-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento para ler antes de assiná-lo, que os detalhes do projeto me foram explicados e que mantereí uma cópia deste consentimento em meu poder.

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente

Data

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha

Data

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador

INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Ficha de avaliação transversal

AMBULATÓRIO DE ARTRITE REUMATÓIDE

SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG

Identificação:

Registro SAME: _____ Número do protocolo AR: ____ / ____

Data do protocolo: ____ / ____ / _____ Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Endereço: _____ Nº: _____

Complemento: _____ Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: ____

Telefone: (____) _____ - _____ Naturalidade: _____

Dados Demográficos:

Gênero: 0.Feminino () 1. Masculino ()

Estado civil (1. Casado 2. Solteiro 3. Separado 4. Viúvo 5. União estável): ____

Cor (Auto-referenciada: 1. Branca 2. Preta 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena): ____

Tipo de residência (1. Zona urbana 2. Zona rural): ____

Saneamento básico (0. Não 1. Sim 9. NSA):

Água encanada: ____ Rede de esgoto: ____ Luz Elétrica: ____

Anos de estudo: ____ anos Escolaridade: ____

(1. analfabeto 2. ensino fundamental incompleto 3. ensino fundamental completo

4. ensino médio incompleto 5. ensino médio completo 6. ensino superior incompleto

7. ensino superior completo)

Ocupação (1. Desempregado 2. Aposentado 3. Pensionista 4. Trabalho no domicílio sem renda

5. Trabalho no domicílio com renda 6. Estudante 7. Trabalho informal 8. Trabalho formal

9. Afastamento INSS – com renda 10. Outro):

Início dos sintomas da Artrite Reumatóide: ____ Atual: ____

Afastamento trabalho ou auxílio dça pela AR - qquer momento (0. Não 1. Sim 9. NSA): __

História Familiar (parentes de primeiro grau) (0. Não 1. Sim 9. NSA/ Não sabe)

AR ____
Doença reumática inflamatória ____ Qual: _____

Doença auto-imune ____ Qual: _____

Evento Coronariano ____ Qual: _____

História obstétrica (0. Não 1. Sim 9. NSA/ Não sabe)

G __ P __ A __ Obs: _____
Método contraceptivo (pacientes do sexo masculino também): _____
Pós-menopausa: __ Data: __/__/____ FSH: __ U/L Data: __/__/____

(Amenorréia por doze meses ou Amenorréia por menos de doze meses ou

irregularidade menstrual com FSH acima de 40 U/L ou Uso de terapia de reposição

hormonal)

Hábitos (0. Não 1. Sim 9. NSA/ Não sabe)

Tabagismo: __ (cig/dia:____; anos ____; anos/maço: ____)	Etilismo: ____
Atividade física: __ Qual: _____	Frequência: _____

Tratamento não medicamentoso (0. Nunca 1. Atual 2. No passado 3. Passado e Atual)

Fisioterapia ____	Terapia Ocupacional ____
-------------------	--------------------------

Artrite Reumatóide

Data de início de sintomas: __/__/____	Data de diagnóstico __/__/____
1ª consulta reumatologista: __/__/____	1ª reumatologia HC __/__/____

Maior tempo de duração da rigidez matinal desde o início dos sintomas: ___ minutos

Manifestações extra-articulares: _____

Comorbidades: _____

Sorologia (0. negativo 1. Positivo título baixo 2. Positivo título alto 9. NSA/Não dosado)

FR: ___ (Valor e VR: _____ data: ___/___/___) **(Repeti-lo, se necessário)**

Anti-CCP: ___ (Valor e VR: _____ data: ___/___/___) **(Pedir, se nunca tiver feito)**

Tratamento medicamentoso atual (0. Não 1. Sim 9. NSA/ Não sabe)

PDN ___ (___, ___ mg/dia) AINH fixo ___ Ácido fólico ___ Cálcio ___ Vitamina D ___

ATM ___ (Qual/Dose: _____) MTX VO ___ SC ___ (___, ___ mg/sem)

Leflunomida ___ Outro DMARD sintético ___ (Qual/Dose: _____)

Agente biológico ___ (Qual/Dose: _____)

Outros: _____

Modificado na última consulta? ___ **(Se afirmativo, marcar nova coleta em seis meses)**

Últimas radiografias (data): ___/___/___ **(Se feitas há mais de um ano, solicitar novas)**

Qualquer erosão: ___ (0. Ausência de erosões 1. Presença de erosões 9. Não avaliado / não sabe)

	Pesquisadora	Radiologista
Mãos		
Pés		

Últimos exames

Data: ___/___/_____

Hb:	Ht:	VCM:	HCM:	PLTs:
LG:	Seg:	Eo:	Mono:	Lyn:
Baso:	PCR:	Glic:	Ur:	Cr:
Colest T:	HDL:	LDL:	VLDL:	TRIGL:

Exame Físico (0. Não 1. Sim 9. NSA/ Não sabe)

Classe funcional (Steinbrocker): ___ Fadiga: ___

Rigidez matinal: ___ (minutos: ___) Dor inflamatória: ___ Dor mecânica: ___

PAS ___ PAD ___ / PAS ___ PAD ___ / PAS ___ PAD ___

FC: ___ bpm / FC: ___ bpm / FC: ___ bpm

Circunf abdominal ___ cm. Peso ___, ___ Kg. Altura ___, ___ cm. IMC ___, ___

Exame Articular (Azul: dor, Preto: edema, Vermelho: dor + edema, X: operada):

Contagem articular:

	28	GLOBAL
DOR		
EDEMA		

DAS28: __, ___ **CDAI:** __, ___

EVA paciente global: ___ EVA médico: ___

VHS: ___ /1h PCR: ___ mg/dl

Deformidades (0. Não 1. Sim 9. NSA/Não sabe):

Dedos		Joelhos		Artelhos	
Fuso	_____	Valgo	_____	Hálux valgus	_____
Botoeira	_____	Varo	_____	Em martelo	_____
Pescoço de cisne	_____	Tornozelos		Desvios	_____
Polegar em Z	_____	Valgo	_____	Sobreposições	_____
Mãos		Varo	_____	Nódulo reumatóide	_____
Desvio ulnar	_____	Pés		_____	_____
Subluxação/Luxação	_____	Queda arco longitudinal	_____	_____	_____
Atrofia interósseos	_____	Queda arco metatarsiano	_____	_____	_____
Dorso de camelo	_____				
Diminuição da oclusão	_____				

HAQ: _____ **SF36:** _____

Funcionamento físico:	<i>Rol físico:</i>	Dor:	Saúde geral:	Vitalidade:
Funcionamento social:	<i>Rol emocional:</i>	Saúde mental:	Escore físico:	Escore mental:

Preenchido por: _____

Data: __/__/__

HAQ- Questionário de Capacidade Funcional

NOME:	Número de identificação:			
REGISTRO:	Preenchido por:			
DATA:	ESCORE:			
HAQ - Questionário de Capacidade Funcional (Página 1 de 2)				
Por favor, marque a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA:	0 Sem QUALQUER Dificuldade	1 Com ALGUMA Dificuldade	2 Com MUITA Dificuldade	3 Incapa z de fazer
A. <u>Vestir-se e cuidar-se.</u> Você é capaz de:				
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. <u>Levantar-se.</u> Você é capaz de:				
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. <u>Comer.</u> Você é capaz de:				
5. Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D. Caminhar. Você é capaz de:

8. Caminhar em lugares planos?

9. Subir cinco degraus?

Por favor, selecione quaisquer AJUDA OU DISPOSITIVOS que você usualmente utiliza para qualquer uma dessas atividades (marque com um "X"):

1. Bengala

5. Dispositivos usados para se vestir (gancho para botões, puxador de zíper, calçador de sapatos com haste longa, etc.)

2. Andador

6. Utensílios especiais ou construídos

3. Muletas

7. Cadeira especial ou construída

4. Cadeira de rodas

8. Outros (Especificar: _____)

Por favor, selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA (marque com um "X"):

9. Vestir-se e cuidar-se

11. Comer

10. Levantar-se

12. Caminhar

HAQ - Questionário de Capacidade Funcional (Página 2 de 2)				
Por favor, marque a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA:	0 Sem QUALQUER Dificuldade	1 Com ALGUMA Dificuldade	2 Com MUITA Dificuldade	3 Incapaz de fazer
E. <u>Higiene</u>, Você é capaz de:				
10. Lavar seu corpo inteiro e seca-lo após o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tomar um banho de chuveiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. <u>Alcançar</u>, Você é capaz de:				
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G. <u>Preensão</u>, Você é capaz de:				
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. <u>Outras atividades</u>, Você é capaz de:				
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Entrar e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?

Por favor, selecione quaisquer AJUDA OU DISPOSITIVOS que você usualmente utiliza para qualquer uma dessas atividades (marque com um "X"):

13. Assento para privada elevado

17. Utensílios com cabo longo para poder alcançar as coisas

14. Assento para banho

18. Utensílios com cabo longo no banho (tais como escova para as costas)

15. Abridor de potes (para potes previamente abertos)

19. Outros (Especificar:

16. Corrimão para banho

Por favor, selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA (marque com um "X"):

20. Higiene

22. Preensão e abertura

21. Alcançar

23. Tarefas domésticas

Assinatura do paciente: _____ Data: _____

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
-------------------	----------	---------------	----------	--------------

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Algu ma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo	1	2	3	4	5	6

você tem se sentido cansado?						
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Critérios diagnósticos de artrite reumatoide

Critérios revisados de classificação da Artrite Reumatóide do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), 1987:

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

Para a classificação de um paciente no grupo com AR é necessária a presença de quatro dos sete critérios. Os critérios um a quatro devem estar presentes durante pelo menos seis semanas.

Os pacientes com outros diagnósticos clínicos não são excluídos.

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

ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, McSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS *et al*: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.

Critérios diagnósticos (ACR/EULAR, 2010):

Domínios	Pontos
Envolvimento articular	
1 articulação média-grande	0
2-10 articulações médias-grandes	1
1-3 articulações pequenas	2
4-10 articulações pequenas	3
Mais de 10 articulações pequenas	5
Sorologia	
Fator Reumatóide e Anti-CCP negativos	0
Fator Reumatóide e/ou Anti-CCP em títulos baixos (≤ 3 vezes o limite superior da normalidade)	2
Fator Reumatóide e/ou Anti-CCP em títulos altos (> 3 vezes o limite superior da normalidade)	3
Duração da Sinovite	
Menos de seis semanas	0
Seis semanas ou mais	1
Provas inflamatórias	
VHS e PCR normais	0
VHS e/ou PCR elevado (s)	1

Para a classificação de um paciente no grupo com AR é necessário que haja pelo menos 6 pontos.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581.

APROVAÇÃO COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0547.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Adriana Maria Kakehasi
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de janeiro de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação longitudinal clínica, laboratorial, de imagem e em qualidade de vida de pacientes com artrite reumatóide acompanhados pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 0547.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Adriana Maria Kakehasi
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 20 de fevereiro de 2013, os documentos, abaixo relacionados, do projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação longitudinal clínica, laboratorial, de imagem e em qualidade de vida de pacientes com artrite reumatóide acompanhados pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais"**:

- Adendo 1 – inclusão de sujeitos de pesquisa controles, inclusão da complementação do exame de composição corporal por densitometria óssea, coleta de líquido sinovial dos pacientes com indicação de artrocentese e inclusão das pesquisadoras: Dra. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães e a acadêmica Monaliza Ângela da Rocha;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos controles;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para coleta de líquido sinovial;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para realização de exame complementar de densitometria óssea.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG