

ALDIFRAN FERREIRA DA SILVA

**PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Mestrando: Aldifran Ferreira da Silva

Orientadora: Profª Drª Ângela Pinto Duarte

Recife

2003

ALDIFRAN FERREIRA DA SILVA

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada ao Mestrado de Medicina Interna do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de Mestre.

Mestrando: Aldifran Ferreira da Silva

Recife

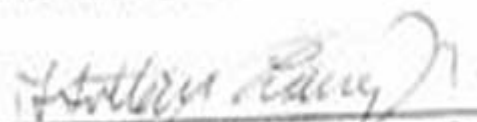
2003



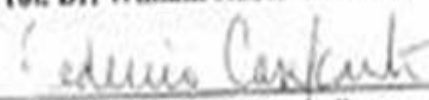
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO DR. ALDIRAN FERREIRA DA SILVA,
ALUNO DO CURSO DE MESTRADO EM MEDICINA INTERNA, TURMA INICIADA EM 2001
(DOIS MIL E HUM)**

As nove horas, do dia vinte e dois de agosto de dois mil e três, na Sala Murilo La Grecca do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Edgar Guimarães Victor, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando Aldiran Ferreira da Silva, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora, eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação, foi formada pelos professores: **Dr. Hilton de Castro Chaves Junior**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. William Habib Chahade**, do HSPE - São Paulo e **Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti**, do Departamento de Medicina Clínica da UPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **"Perfil Lipídico de Pacientes com Artrite Reumatóide em Um Hospital Universitário"**, tendo como orientadora a Profª Drª Ângela Luzia Branco Pinto Duarte, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondidos pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 22 de agosto de 2003.


Prof. Dr. Hilton de Castro Chaves Junior (Presidente)


Prof. Dr. William Habib Chahade


Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti

ALDIFRAN FERREIRA DA SILVA

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada ao Mestrado de
Medicina Interna do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de Pernambuco
para obtenção do grau de Mestre.

Aprovada em / /

Prof. Dr. William Habib Chahade

Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcante

Prof. Dr. Hilton de Castro Chaves Júnior

À Lívia, Anne Lourdes, Adrianne e Anna Lívia, por essa grande chance.

Aos meus pais e meu irmão pela estima e convívio.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Ângela Pinto Duarte, pela concepção e orientação deste trabalho. Pelo empenho e seriedade com que se dedica à pesquisa na Universidade Federal de Pernambuco.

Aos Drs. Edgard Victor e Fátima Militão, coordenadores do Mestrado de Medicina, pela cordialidade, pelo profissionalismo, coerência e sensatez.

Aos Médicos Reumatologistas do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, Dr^{as} Áurea Lima, Elízia Fernandes e Dr. Afonso Matos, pela ajuda na seleção dos pacientes.

À Esmeralda Dantas, Karita Alves e Viviane de Paula, secretárias do Mestrado, pela ajuda, pela tolerância.

Aos Drs. José Fortes Braga e Antonio Gaspar, titulares do Laboratório Gaspar, em São Luis – MA, pela realização dos exames laboratoriais e pelas explicações sobre as técnicas utilizadas na realização destes exames.

Aos funcionários do Laboratório Gaspar, que sempre receberam os nossos pacientes com cordialidade e simpatia, na coleta das amostras de sangue.

Aos contemporâneos de Pós-Graduação, companheiros de aulas teóricas e atividades práticas, Ana Cláudia e Cláudia Diniz Lopes, pela amizade, companheirismo e apoio.

“..... assim como o vento, se espessas florestas não se erguem à sua frente como obstáculos, perde sua força e se dissipa na imensidão.”

Montaigne (1533-1592)

“Ensaio I”

LISTA DE ABREVIATURAS

ACAT	Acilcolesterol Aciltransferase
ACR	<i>American College Rheumatology</i>
AINH	Antiinflamatórios não hormonais
aLAs	Anticorpos antilipoproteínas
AR	Artrite Reumatóide
Apo	Apolipoproteína
ASA	Amilóide Sérico A
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CETP	Colesteril Ester Transferase Protein
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DMCD	Drogas Modificadoras do Curso da Doença
DP	Desvio Padrão
EC	Ésteres de colesteril
FR	Fator Reumatóide
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein - Cholesterol</i>
HPD	Hospital Presidente Dutra
HTGL	Triglicerídio-lipase hepática
IDL	<i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
LCAT	Lecitina: colesterol-aciltransferase
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein – Cholesterol</i>
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LPL	Lipase Lipoprotéica
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PTEC	Proteína de transferência de ésteres de colesteril
PTFL	Proteína de transferência de fosfolipídios
PCR	Proteína C Reativa
TG	Triglicerídios
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

VLDL *Very Low Density Lipoprotein*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características físico-químicas das principais classes de lipoproteínas	17
Tabela 2 –	Características das principais apolipoproteínas	19
Tabela 3 –	Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos maiores que 20 anos	25
Tabela 4 –	Critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção dos pacientes do grupo estudo	43
Tabela 5 –	Critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção dos pacientes do grupo controle	43
Tabela 6 –	Valores de referência para dosagens laboratoriais utilizados para análise dos participantes do estudo	46
Tabela 7 –	Valores de referência para o perfil lipídico utilizado para análise dos participantes do estudo	47
Tabela 8 –	Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com AR e controles no HPD-UFMA, novembro de 2002 a maio de 2003	51
Tabela 9 –	Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com AR ativa e inativa no HPD-UFMA, novembro de 2002 a maio de 2003	52
Tabela 10 –	Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR e controles ...	53
Tabela 11 –	Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR (ativa) e AR (inativa)	54
Tabela 12 –	Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e IMC nos pacientes com AR e controles	55
Tabela 13 –	Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e IMC nos pacientes com AR ativa e inativa	55
Tabela 14 –	Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas segundo o tempo de diagnóstico (anos) em pacientes com AR	56
Tabela 15 –	Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR soropositivos FR (+) e soronegativos FR(-)	57
Tabela 16 –	Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e a titulação do FR nos pacientes com AR e controles	57
Tabela 17 –	Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com a presença de nódulo subcutâneo nos pacientes com AR	58
Tabela 18 –	Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com a presença de síndrome de Sjögren nos pacientes com AR	59
Tabela 19 –	Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e a VHS nos pacientes AR inativa e ativa	59
Tabela 20 –	Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e a PCR nos pacientes com AR ativa e inativa	60
Tabela 21 –	Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com os esquemas terapêuticos anti-reumáticos em uso pelos subgrupos de pacientes com AR	61

SUMÁRIO

	p.
LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Distúrbios do metabolismo dos lipídios	16
2.1.1 Dislipidemias	16
2.1.2 Fisiologia do transporte das lipoproteínas	16
2.2 Artrite reumatóide	25
2.3 Doenças cardiovasculares e artrite reumatóide	32
3 OBJETIVOS	40
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	41
4.1 Desenho do estudo	41
4.2 Área de estudo	41
4.3 População de estudo	41
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	42
4.5 Ética	44
4.6 Procedimentos	45
4.7 Limitações metodológicas do estudo	47
4.8 Análise estatística	48
4.8.1 Medidas descritivas	48
4.8.2 Testes estatísticos	48

5	RESULTADOS	50
5.1	Características populacionais	50
5.2	Perfil lipídico na artrite reumatóide x controles	53
5.3	Perfil lipídico dos pacientes com AR ativa x AR inativa	53
5.4	Correlação entre perfil lipídico e IMC nos grupos AR x controles e AR ativa e AR inativa	54
5.5	Perfil lipídico relacionado com o tempo de doença da AR	56
5.6	Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com o fator reumatóide	56
5.7	Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com as manifestações extra-articulares (nódulo subcutâneo e síndrome de Sjögren)	58
5.8	Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com as variáveis inflamatórias (VHS e PCR)	59
5.9	Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com o uso de drogas anti-reumáticas	60
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÕES	70
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXOS	80

ALDIFRAN FERREIRA DA SILVA

**PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM
ARTRITE REUMATÓIDE EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Recife

2003

Silva, Aldifran Ferreira da

Perfil lipídico de pacientes com artrite reumatóide em um hospital universitário. / Aldifran Ferreira da Silva. – Recife, 2003.

96 f.

Monografia (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal de Pernambuco, 2003.

1. Artrite reumatóide. Perfil lipídico. Dislipidemia. I. Título.

RESUMO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune inflamatória crônica que está associada à doença cardiovascular e arteriosclerose. A inflamação na AR pode causar alterações no metabolismo lipídico, que pode estar relacionada com a doença arteriosclerótica. O objetivo do estudo foi definir o perfil lipídico de pacientes portadores de AR e avaliar a influência de parâmetros clínicos (atividade e tempo de evolução da doença, índice de massa corpórea - IMC, nódulos subcutâneos e síndrome de Sjögren), laboratoriais (fator reumatóide - FR, proteína C reativa - PCR e velocidade de hemossedimentação - VHS) e terapêuticos. Foi analisado o perfil lipídico após jejum de 12 horas através das dosagens séricas do colesterol total - CT, triglicerídios - TG, lipoproteína de alta densidade C - HDL-C, lipoproteína de baixa densidade C - LDL-C, razão CT/HDL-C, razão LDL-C/HDL-C, lipoproteína (a) - Lp(a) e apolipoproteína A1 - apo A1 de 120 pacientes divididos em dois grupos (estudo e controle). O grupo estudo foi formado por 60 pacientes com diagnóstico de AR definido segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), com idade acima de 16 anos, procedentes do ambulatório de artrite reumatóide de um hospital universitário, sendo 57 mulheres (95%) e 3 homens (5%), com idade média de 47,6 anos e tempo médio de diagnóstico de 7,5 anos. O grupo controle foi constituído por 60 indivíduos doadores de sangue, pareados 1:1 para sexo, idade e IMC com o grupo controle. Foram excluídos portadores de doenças que sabidamente alteram o perfil lipídico: obesidade, diabetes melito, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, menopausa precoce, hipotireoidismo, gravidez, além do uso de anticoncepcionais, diuréticos e drogas hipolipemiantes. Para a análise estatística foram utilizados o teste *t*-Student, teste do Wilcoxon, teste do Qui-quadrado, teste exato de Fisher, teste F (ANOVA) e o coeficiente de

correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Os níveis séricos do CT, TG, LDL-C e das razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C foram significativamente mais baixos nos pacientes com AR do que nos controles. Correlação positiva significativa foi encontrada entre a HDL-C e o IMC no grupo de pacientes com AR ativa. Os níveis da apo AI foi significativamente mais reduzido nos pacientes com AR ativa do que na AR inativa, além de uma correlação inversa com a VHS. Níveis elevados (>30 mg/dl) de Lp (a) foram observados nos subgrupos de pacientes: AR ativa, AR com doença tardia (>2 anos), AR com FR (+), AR sem Síndrome de Sjögren e AR em uso de prednisona e metotrexato. Não houve influência significativa dos nódulos subcutâneos e da PCR no perfil lipídico de pacientes com AR. Os pacientes com AR, quando comparados com controles normais, apresentam uma alteração do perfil lipídico caracterizado por reduções dos níveis séricos do CT, TG, LDL-C e das razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Palavras-chave: Artrite reumatóide. Perfil lipídico. Dislipidemia.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease with an increased mortality that is associated with cardiovascular disease and arteriosclerosis. The inflammation in RA might cause in altered lipid metabolism, which could be related to arterosclerotic disease. The main purpose of this study was to identify a lipid profile in RA patients and also to estimate the influence of clinic (disease's activity and duration, body mass index - BMI, subcutaneous nodules and Sjögren syndrome), laboratory (rheumatoid factor – RF, C – reactive protein – CRP and erythrocyte sedimentation rate – ESR) and therapeutic parameters. It was analysed the lipid profile done after 12 hours of fasting, including total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein C (HDL-C), low-density lipoprotein C (LDL-C), ratio CT/HDL-C, ratio LDL-C/HDL-C, lipoprotein (a) [Lp(a)] and apolipoprotein AI (apo A-I), in the serum of 120 patients divided into two groups (study and control). The study group was constituted of 60 patients with RA diagnosed according to established by the American College of Rheumatology (ACR), and age above 16 years, proceeding from the rheumatoid arthritis unit at the University Hospital, being 57 woman (95%) and three men (5%), with a mean age of 47,6 years and a mean of 7,5 years of disease duration. The control group consisted of 60 age, sex and IMC matched healthy blood donors. The exclusion criteria for patients and controls were obesity, diabetes mellitus, chronic renal failure, nephritic syndrome, menopause, hypothyroidism, pregnancy and use of oral contraceptives, diuretics and a lipid-lowering agents. Statistic analysis were performed with Student's *t*-teste, Wilcoxon's test, chi-square test, Fisher's test, ANOVA test and correlation Pearson's test. A value of less 0,05 was considered significant. The serum levels of CT, TG, LDL-C and rations of CT/HDL-C and LDL-C/HDL-C were significantly lower in RA patients than in controls.

The level of apo AI was significantly lower in active RA than inactive RA, also negative correlation with ESR was found. Positive correlation significant was found between HDL-C and IMC in AR active group. The level of Lp(a) was increased (> 30 mg/dl) in patients subgroups with: RA active, RA over 2 years of evolution, RA with RF (+), RA without Sjögren syndrome and RA into user of prednisone and methotrexate. Other parameters (subcutaneous nodules and CRP) had not significant influence in the lipid profile of RA patients. Patients with RA have altered lipid profile characterized to decreased serum concentrations of CT, TG, LDL-C and rations of CT/HDL-C and LDL-C/HDL-C when compared with healthy controls subjects.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Lipid profile. Dyslipidemia.

1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória, crônica, sistêmica, freqüentemente progressiva, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pelo envolvimento inflamatório e destrutivo de múltiplas articulações, cursando com diversos graus de incapacitação funcional, bem como a redução da qualidade e expectativa de vida desses pacientes (MACGREGOR e SILMAN, 1998).

Vários estudos têm demonstrado que pacientes com AR têm taxas de mortalidade mais elevadas do que a população geral. (WOLFE *et al.*, 1994; CALLAHAN *et al.*, 1995; MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI *et al.*, 1995; WALLBERG-JONSSON *et al.*, 1997). Doença cardiovascular (DCV) e aterosclerose são as causas mais freqüentes de morte nesses pacientes. Taxas de mortalidade padrão têm variado de 1,13 a 5,25 para pacientes com AR que morrem por doenças circulatórias, com um risco mais elevado para as mulheres (MANZI e WASKO, 2000).

O excesso da mortalidade por DCV em pacientes com AR constitui-se, atualmente, em um fenômeno não completamente explicado, pois, só recentemente, esse problema começou a ter um foco maior de atenção. Estudos que analisem a prevalência de fatores de risco tradicionais no desenvolvimento de doença aterosclerótica na AR são escassos e algumas vezes contraditórios (DEL RINCÓN *et al.*, 2001; CISTERNAS *et al.*, 2002).

Alguns estudos de pacientes com AR têm identificado uma alteração do perfil lipídico (dislipidemia), caracterizada por redução nos níveis do colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C) e lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-C), além de uma elevação nos níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)] (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; SERIOLO *et al.*, 1995; SITUNAYAKE e KITAS, 1997; PARK *et al.*, 1999). Contudo, níveis elevados de CT e LDL-C foram observados no

estudo de Lakatos e Hárságyi (1988). Tem sido postulado que a dislipidemia induzida pela resposta da fase aguda (indicativo de atividade da doença) poderia explicar o aumento da mortalidade na AR (PARK *et al.*, 1999).

A escassez de estudos que associem estes aspectos e por ser a Artrite Reumatóide a doença mais freqüente do tecido conjuntivo, foi o motivo da escolha para estudar o perfil lipídico, nesta patologia, visando contribuir para uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida dos pacientes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Distúrbios do metabolismo dos lipídios

2.1.1 Dislipidemias

Dislipidemia é um termo melhor do que hiperlipidemia, porque inclui todas as anormalidades de lipídios e proteínas. Esse distúrbio é um dos problemas mais comuns com os quais o médico se defronta em sua prática diária, e tem sido alvo de muita atenção devido a existência de uma forte associação (sobretudo a hipercolesterolemia) com a aterosclerose. Pode ocorrer dislipidemia em virtude de um distúrbio genético ou em consequência de influências ambientais decorrentes de outras condições clínicas, ou de qualquer combinação desses fatores. Como os lipídios hidrofóbicos, particularmente colesterol e triglicerídios, são transportados no plasma como componentes dos complexos de lipoproteínas, é necessário compreender a fisiologia das lipoproteínas (CRIQUI e GOLOMB, 1998).

2.1.2 Fisiologia do transporte das lipoproteínas

As lipoproteínas são macromoléculas complexas, que transportam lipídios apolares, através do ambiente aquoso do plasma. Os principais lipídios das lipoproteínas são colesterol, triglicerídios e fosfolipídios. Os lipídios mais apolares (triglicerídios [TG] e ésteres de colesteril [EC]), insolúveis em meio aquoso (hidrofóbicos), são transportados, quase exclusivamente, na região central das partículas esféricas das lipoproteínas. Os lipídios mais polares (como os fosfolipídios e uma pequena quantidade de colesterol livre não esterificada), solúveis tanto em meios lipídicos quanto aquoso (anfipáticos) revestem a superfície das partículas, onde atuam como interface entre o plasma e os componentes do cerne. Uma família de proteínas, as apolipoproteínas (apo), também ocupam a superfície das lipoproteínas

e se constituem em uma interface adicional entre os lipídios e o meio aquoso. Essas apo servem para “solubilizar” as partículas e permitem que elas permaneçam em solução estável no plasma aquoso (FRUCHART *et al.*, 1989; HAVEL e KANE, 1995).

As lipoproteínas foram classificadas, com base nas suas densidades, em: quilomícrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteína de densidade baixa (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] (HAVEL e KANE, 1995). As características físico-químicas das principais classes estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1 - Características físico-químicas das principais classes de lipoproteínas.

CLASSE DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDADE (g/ml)	DIÂMETRO (nm)	LIPÍDIO PRINCIPAL	MOBILIDADE ELETROFORÉTICA
Quilomícrons	< 1,006	500-80	TG da dieta	Permanecem na origem
VLDL	< 1,006	80-30	TG endógena	Pré-β
IDL	1,006-1,019	35-25	Ésteres colesteril, TG	Pré-β lenta
LDL	1,019-1,063	25-18	Ésteres colesteril	β
HDL	1,063-1,210	5-12	Ésteres colesteril, fosfolipídios	α
Lp(a)	1,055-1,085	30	Ésteres colesteril	Pré-β lenta

Fonte: HAVEL e KANE, 1995

Nota: VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; Lp(a), lipoproteína (a).

A lipoproteína (a) [Lp(a)] é uma proteína idêntica ao LDL, exceto pela adição de uma proteína altamente glicosilada, a apolipoproteína (a). A similaridade das seqüências de aminoácidos da Lp(a) e de plasminogênio sugere a possibilidade de uma ligação entre aterogênese e trombose. A Lp(a) não tem nenhuma função no transporte dos lipídios. Portanto, sua ausência do plasma não acarreta transtornos metabólicos. Pelo contrário, diversos estudos prospectivos têm demonstrado que a Lp(a) representa um fator de risco independente para aterosclerose coronariana e de artérias cerebrais nas raças branca e

amarela. Na raça negra, a concentração plasmática dessa lipoproteína é elevada, sem que haja correlação com a aterosclerose (KLAUSEN *et al.*, 1997; CRIQUI e GOLOMB, 1998; SANTOS e MARANHÃO, 2000).

As lipoproteínas podem ser modificadas *in vivo*, por oxidação, glicação, dessialização. Essas modificações parecem ser responsáveis pelo desencadeamento do processo aterogênico (BROWN e GOLDSTEIN, 1983; SOBENIN *et al.*, 1996).

Cada partícula de lipoproteína contém, em sua superfície, uma ou mais apo, que desempenham um papel fundamental na regulação do transporte dos lipídios e no metabolismo das lipoproteínas. Algumas apo conferem estabilidade estrutural à lipoproteína, atuam como ligantes para os receptores celulares das lipoproteínas que ajudam a determinar o destino metabólico de cada partícula e atuam como co-fatores para as enzimas plasmáticas envolvidas no metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas do plasma (HAVEL e KANE, 1995). Elas recebem designações numa ordem alfabética arbitrária e são descritas com relação a sua associação às classes de lipoproteínas (GOLDBERG, 1996) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características das principais apolipoproteínas.

APOLIPOPROTEÍNA	LIPOPROTEÍNA	FUNÇÃO
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL	Necessária para a montagem e a secreção hepática das VLDL; proteína estrutural das VLDL, IDL, e LDL; ligante do receptor de LDL.
Apo B-48	Quilomícrons, Remanescentes	Necessária para a montagem e a secreção dos quilomícrons no intestino delgado.
Apo E	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Ligante para a fixação de várias lipoproteínas ao receptor de LDL, a LRP e, possivelmente, a um receptor hepático distinto de apo E.
Apo A-I	HDL, quilomícrons	Componente estrutural das HDL; ativador da LCAT.
Apo A-II	HDL, quilomícrons	Desconhecida
Apo A-IV	HDL, quilomícrons	Desconhecida: possivelmente facilita a transferência de outras apo entre as HDL e os quilomícrons
Apo C-I	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Pode inibir a captação hepática de remanescentes de Quilomícrons e VLDL
Apo C-II	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Ativador da LPL
Apo C-III	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Inibidor da atividade da LPL; pode inibir a captação hepática de remanescentes de quilomícrons e VLDL

Nota: HDL, lipoproteína de alta densidade; LCAT, lecitina:colesterol-aciltransferase; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LRP, proteína relacionada com o receptor de LDL; LPL, lipoproteinolipase (GOLDBERG, 1996).

Várias enzimas estão envolvidas no metabolismo das lipoproteínas. A lipoproteinolipase (LPL) medeia a hidrólise dos triglicerídios dos quilomícrons e VLDL, produzindo ácidos graxos livres e glicerol. Os ácidos graxos livres difundem-se nos tecidos adjacentes, onde são utilizados para produção de energia ou armazenados na forma de gordura (GOLDBERG, 1996).

A triglicerídio-lipase hepática (HTGL) é um membro da família de enzimas que inclui as LPL e a lipase pancreática, responsável pela remoção dos triglicerídios dos remanescentes de VLDL (IDL), promovendo assim a conversão das VLDL em LDL (GOLDBERG, 1996).

A lecitina:colesterol-aciltransferase (LCAT) medeia a transferência do linoleato de lecitina para o colesterol livre na superfície da HDL, formando ésteres de colesterol que a seguir são transferidos para as VLDL e por fim para as LDL (GOLDBERG, 1996).

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (PTEC) medeia a troca de ésteres de colesterol das HDL-C com triglicerídios de quilomícrons ou das VLDL, troca que pode explicar, em grande parte, a relação inversa entre os níveis plasmáticos de triglicerídios e colesterol-HDL (TALL, 1993).

A produção de partículas maduras de HDL depende da proteína de transferência de fosfolipídios (PTFL), que fornece o fosfolipídio às partículas em crescimento (FIELDING e FIELDING, 1995).

O metabolismo das lipoproteínas é dividido em ciclo exógeno e endógeno.

Na mucosa intestinal, os triglicerídios e o colesterol provenientes dos alimentos são incorporados ao cerne dos quilomícrons nascentes. O revestimento superficial do quilomícron é composto de fosfolipídio e apo A-I, A-II e A-IV. A apo B-48 é um componente crucial dos quilomícrons e um produto do mesmo gene que codifica a apo B-100 intacta de comprimento total (COOPER, 1997).

No plasma, as apo C são transferidas para o quilomícron a partir das HDL. A apo CII medeia a hidrólise dos triglicerídios ao ativar a LPL nas células endoteliais capilares do tecido adiposo e dos músculos. Após a hidrólise do cerne do triglicerídio, ocorre recirculação da apo CII e da apo CIII para as HDL. O acréscimo de apo E permite ao remanescente do quilomícron ligar-se a proteoglicanas de sulfato de heparina no espaço de Disse e em seguida a receptores de LDL hepáticos e/ou proteína relacionada com o receptor de LDL. Em consequência, os triglicerídios provenientes da dieta são transportados até adipócitos e as células musculares como ácidos graxos, enquanto o colesterol alimentar é capturado pelo fígado, onde pode ser utilizado para a formação de ácidos biliares, incorporado nas

membranas, e novamente secretado como colesterol-lipoproteína na circulação ou excretado como colesterol na bile. O colesterol alimentar também regula a síntese hepática de colesterol endógeno (AUSTIN *et al.*, 1988; GOLDBERG, 1996).

O sistema de transporte dos lipídios endógenos, que conduz lipídios do fígado para os tecidos periféricos e deles de volta para o fígado, pode ser dividido em dois subsistemas: O das lipoproteínas apo B100 (VLDL, IDL e LDL) e o sistema das lipoproteínas apo AI (HDL).

No fígado, os triglicerídios são sintetizados a partir de ácidos graxos provenientes do plasma ou originalmente dentro do fígado. O colesterol também pode ser sintetizado no fígado ou transportado até ele, através de lipoproteínas, em particular remanescentes de quilomícrons. Esses lipídios do cerne são acondicionados com apo B100 e fosfolipídios em VLDL e secretados no plasma, onde a apo CI, apo CII, apo CIII e apo E são acrescentadas às partículas nascentes de VLDL. Os triglicerídios constituem a maior parte das VLDL, cujo tamanho é determinado pela quantidade de triglicerídios disponíveis. Por conseguinte, são secretadas VLDL muito grandes e ricas em triglicerídios nas situações em que ocorre síntese excessiva de triglicerídios. Ocorre secreção de VLDL pequenas quando há menos triglicerídios disponíveis (GOLDBERG, 1996).

No plasma, os triglicerídios são hidrolisados pela LPL e as partículas de VLDL são convertidas em remanescentes de VLDL (IDL). Em contraste com os remanescentes de quilomícrons, os de VLDL podem penetrar no fígado ou dar origem às LDL. As partículas maiores de VLDL transportam mais triglicerídios e tendem a ser removidas diretamente do plasma, sem serem convertidas em LDL. A apo E nos remanescentes de VLDL liga-se ao receptor de LDL para mediar a remoção do plasma. As partículas menores e mais densas de VLDL são convertidas eficientemente em LDL, com a apo E e a HTGL desempenhando importantes papéis nesse processo (TALL, 1993).

A meia-vida das LDL no plasma é determinada principalmente pela disponibilidade dos receptores de LDL. A maior parte das LDL do plasma é captada pelo fígado e o restante transportado até os tecidos periféricos (glândulas supra-renais e gônadas). Cerca de 70 a 80% do catabolismo das LDL ocorrem através dos receptores de LDL, enquanto o restante é removido por endocitose e possivelmente por outros receptores (BROWN e GOLDSTEIN, 1983; COOPER, 1997).

Em contraste com as lipoproteínas apo B aterogênicas, as HDL que contêm apo AI parecem ser antiaterogênicas. As partículas de HDL são formadas no plasma a partir da coalescência de complexos de fosfolípido-apolipoproteína. A apo AI parece constituir a proteína estrutural e fundamental para as HDL, e os complexos apo AI fosfolípido provavelmente sofrem fusão com outras vesículas de fosfolípidios contendo apo AII a apo AIV, formando os vários tipos de HDL. As apoproteínas C podem ser adicionadas às HDL após sua secreção na forma de complexos fosfolipídicos ou por transferência a partir de lipoproteínas ricas em triglicerídios, processo que pode envolver a ação da PTFI, pequenas partículas de HDL, pobres em colesterol heterogêneas quanto ao seu tamanho e conteúdo, denominadas HDL3. O colesterol livre é transferido das membranas celulares para as HDL3, um transportador de colesterol, denominado ABCI, que medeia essa primeira etapa importante no transporte inverso do colesterol livre. O colesterol livre nas HDL3 é convertido em éster de colesterol pela LCAT e os ésteres de colesterol migram para o cerne da HDL. A formação de ésteres de colesterol aumenta a capacidade das HDL3 de aceitar mais colesterol livre e aumentar de tamanho, formando a classe de partículas de HDL de maior flutuação, denominadas HDL2. As HDL2 podem ser metabolizadas por duas vias: (1) os ésteres de colesterol podem ser transferidos das HDL2 para as lipoproteínas apo B ou para células, ou (2) toda partícula de HDL2 pode ser removida do plasma. A transferência de ésteres de colesterol das HDL para lipoproteínas apo B ricas em triglicerídios é mediada pela PTEC. Os

triglicerídios são transferidos para as HDL, nesse processo, atuando como substrato para a lipólise pela LPL e/ou HTGL. Em consequência, a HDL2 é novamente convertida em HDL3. Quando as lipoproteínas apo B são removidas pelo fígado, a transferência inversa de colesterol é completa. Acredita-se que o transporte inverso (dos tecidos periféricos para o fígado) de colesterol mediado pelas HDL constitua o mecanismo primário pelo qual as HDL protegem o organismo contra a aterosclerose. As HDL podem remover o colesterol das células espumosas nas lesões ateroscleróticas ou podem proteger as LDL da modificação oxidativa (FIELDING e FIELDING, 1995; PACKARD, 1999; COLVIN e PARKS, 1999).

A associação entre dislipidemias e aterosclerose é universalmente aceita pela comunidade científica. Os dados que permitiram estabelecer, com segurança, esse vínculo foram obtidos de estudos anatomopatológicos, experimentais, epidemiológicos e clínicos, a maioria deles utilizando, para análise, valores bioquímicos das dosagens de CT, TG e HDL-C ou da determinação indireta de LDL-C (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002).

Não existe evidência de que os quilomícrons sejam proaterogênicos, sendo, provavelmente, muito grandes para penetrar na artéria. As VLDL também podem ser muito grandes, porém um risco de coronariopatia é correlacionado com a hipertrigliceridemia quase tanto quanto ela com a hipercolesterolemia em jejum, e os TG no plasma são, em sua maioria, transportados em VLDL. Mais provável é a possibilidade de que os produtos catabólicos das VLDL (as IDL) sejam aterogênicos (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002).

Não há dúvida quanto à aterogenicidade das LDL. Evidências crescentes sugerem que a modificação oxidativa das LDL, na artéria, é importante, se não obrigatória, para mediar a aterogenicidade das LDL. Já foram obtidas numerosas evidências de que as LDL oxidativas

são formadas na parede arterial (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002).

Numerosas evidências epidemiológicas estabeleceram que os níveis plasmáticos elevados de HDL causam um menor risco de coronariopatia. Acredita-se de modo geral, que as HDL protegem o indivíduo contra a aterosclerose, por facilitar o transporte reverso de colesterol, ou seja, a capacidade das HDL de aceitar um excesso de colesterol dos tecidos e devolvê-lo ao fígado, diretamente ou através de outras lipoproteínas (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002).

A apresentação laboratorial das dislipidemias compreende quatro situações bem definidas: 1) hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do CT, em geral representada por aumento do LDL-C); 2) hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada dos TG, em geral representada por aumento das VLDL, ou dos quilomícrons, ou de ambos); 3) hiperlipidemia mista (valores aumentados do CT e dos TG); 4) diminuição isolada do HDL-C, em associação com aumento do LDL-C e/ou dos TG. Esta classificação é válida para indivíduos em dieta livre e sem medicação hipolipemiante há pelo menos quatro semanas (SANTOS *et al.*, 2001).

Os valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos maiores que 20 anos se encontram na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores de referência para o diagnóstico das dislipidemias em adultos maiores que 20 anos.

LIPÍDIOS	VALORES (mg/dL)	CATEGORIA
Colesterol Total	<200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
HDL-C	≥ 190	Muito Alto
	< 40	Baixo
	> 60	Alto
Triglicerídeos	< 150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥ 500	Muito Alto

Fonte: THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002.

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias são classificadas em primárias ou secundárias. As primárias são conseqüentes a causas genéticas, algumas só se manifestando em função da influência ambiental, devido à dieta inadequada e/ou ao sedentarismo. As dislipidemias primárias englobam as hiperlipidemias e hipolipidemias. Basicamente, encontram-se três grupos de etiologias secundárias: dislipidemias secundárias a doenças (hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal, diabetes melito, obesidade, alcoolismo), dislipidemias secundárias a medicamentos (diuréticos, anticoncepcionais, corticosteróides, anabolizantes, bloqueadores destituídos de atividade simpaticomimética intrínseca) e dislipidemias secundárias a hábitos de vida (tabagismo e etilismo) (SANTOS *et al.*, 2001).

2.2 Artrite reumatóide

A Artrite Reumatóide (AR) é a doença sistêmica auto-imune mais frequente, tem distribuição universal, e acomete todas as raças e grupos étnicos (SMITH e ARNETT, 1991). Estima-se que sua prevalência na população mundial esteja em torno de 1%, sendo as mulheres 2 a 3 vezes mais afetadas que os homens. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, sua incidência e prevalência aumentam com a idade, com um pico de incidência entre a quarta e sexta décadas (HAZES e SILMAN, 1990; SMITH e ARNETT, 1991).

A etiologia da doença é desconhecida, na qual a interação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos resulta em manifestações articulares e sistêmicas (ZVAIFLER, 1988). É possível que diferentes estímulos artritogênicos ativem a resposta imunológica em um hospedeiro geneticamente susceptível. Dentre estes estímulos, são sugeridos diversos agentes infecciosos e substâncias endógenas tais como colágeno, proteoglicanos e imunoglobulinas alteradas, que funcionariam como auto-antígenos. A participação de antígenos endógenos na gênese da AR é controversa (HARRIS, 1990).

O papel do sistema imunológico na patogênese da AR tem merecido interesse crescente nas últimas décadas. Dessa forma, a participação da resposta imunológica, tanto humoral, quanto celular, vem sendo progressivamente melhor definida. A imunidade humoral responde pela fase exsudativa da artrite (ZVAIFLER, 1988). Anticorpos produzidos no espaço articular, especialmente o FR, reagem com antígenos presentes na cartilagem articular, formando imunocomplexos que fixam complemento e perpetuam o processo inflamatório (DORNER *et al.*, 1987). Esse processo é mediado primariamente por leucócitos polimorfonucleares e seus produtos. A resposta celular envolve a presença de linfócitos e macrófagos que infiltram a sinóvia e produzem citocinas que têm importante papel na ativação de sinoviócitos e linfócitos B, no recrutamento de células para a sinóvia e na

degradação da matriz extracelular (FIRENSTEIN, 1991). As citocinas encontradas em maior concentração no ambiente articular são as interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6), o fator de necrose tumoral (TNF) alfa, o fator estimulador de colônia de granulócito e macrófago (GM-CSF) e o fator de transformação e crescimento (TGF) beta. As interleucinas 2 e 4 (IL2 e IL4) e o interferon (IF) gama estão presentes em menor proporção (FIRENSTEIN e ZVAIFLER, 1990; MIOSSEC *et al.*, 1990).

Estudos mostram que a maioria dos linfócitos que compõem o infiltrado sinovial são CD4+, expressando em sua superfície antígenos CDw29 e UCHL1 que caracterizam uma subpopulação de linfócitos T auxiliares (PITZALIS *et al.*, 1988).

Além dos processos de adesão, migração, ativação de linfócitos B e T e liberação de citocinas, vários outros fatores contribuem para criar um contexto inflamatório propiciador da perda da integridade articular na artrite reumatóide. A angiogênese, promovida pela angiogenina e outras substâncias, facilita a infiltração de células inflamatórias e proporciona uma oferta adequada de nutrientes para células pró-inflamatórias em proliferação. Em decorrência da ação quimiotática do C5a, do leucotrieno B4 e do fator ativador de plaquetas (PAF), os leucócitos polimorfonucleares ganham o espaço articular e, uma vez ativados, geram espécies ativas derivadas do oxigênio, ativam as vias metabólicas do ácido aracdônico e liberam quantidades significativas de enzimas proteolíticas e moléculas quimiotáticas adicionais (HARRIS, 1990).

A forte associação da AR com determinados alelos da classe II do CHP, principalmente com HLA-DR4 e HLA-DR1, é bastante intrigante do ponto de vista imunológico, uma vez que a ativação da célula T é iniciada através da interação de receptores específicos de células T (TCR) com moléculas classe II existentes na superfície de células apresentadoras de antígenos (macrófagos ou células dendríticas da membrana sinovial)

(PANAYI, 1993). É possível que esses alelos sejam especialmente aptos a apresentar peptídios envolvidos na etiopatogenia da doença.

Resumidamente, a fisiopatologia da AR pode ser dividida em 5 estádios: apresentação do antígeno às células T; proliferação de células T e B, acompanhadas de angiogênese da membrana sinovial; acumulação de neutrófilos no líquido sinovial e proliferação de células sinoviais; sinovite proliferativa e invasiva (pannus), com ativação de condrócitos e início da degradação enzimática da cartilagem; invasão da cartilagem pelo pannus, proliferação de condrócitos e erosão do osso subcondral (HARRIS, 1990).

O *American College of Rheumatology* (ACR) publicou, em 1987, os critérios revisados para o diagnóstico da AR (**Anexo A**) (ARNETT *et al.*, 1988).

Esses critérios diferenciam a AR de outras formas de artrite com uma sensibilidade de 91,2% e uma especificidade de 89,3% (ARNETT *et al.*, 1988).

O diagnóstico da AR depende primariamente das manifestações clínicas da doença, além de um suporte sorológico limitado, sendo usado rotineiramente apenas um teste sorológico, a presença do fator reumatóide (FR) no soro, que é, ainda, o único indicador sorológico incluído entre os critérios diagnósticos atuais da AR (SANTOS *et al.*, 1997).

O fator reumatóide, isoladamente, não determina o diagnóstico da doença, pois, embora presente em boa proporção de pacientes (70-80%), é negativo em 20% dos casos (MOORE e DORNER, 1993), sendo ainda encontrado em diversas outras doenças reumatológicas e não reumatológicas e ainda em indivíduos sadios (WILLIAMS, 1992; PINHEIRO, 1995).

A AR é uma doença sistêmica, cursando com manifestações extra-articulares diversas, entre as quais se destacam: nódulos reumatóides, síndrome de Sjögren, vasculite, alterações oculares, pulmonares, renais, neurológicas e cardiovasculares (PERSSELIN, 1990). A presença do nódulo reumatóide é descrita em 25 – 50% dos casos, tendo importância

diagnóstica e prognóstica (KAARELA, 1985) A associação com a síndrome de Sjögren é relatada em cerca de um terço dos pacientes (ANDONOPOULOS *et al.*, 1987).

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são provas de atividade inflamatória que se encontram aumentadas na AR, sendo as mais largamente utilizadas. Ambas apresentam boa correlação com períodos de atividade da doença, embora a PCR seja apontada como a de melhor correlação (MALLYA *et al.*, 1982). O fator amilóide sérico A (ASA) apresenta-se significativamente aumentado nos processos inflamatórios agudos, mas sua disponibilidade limitada tem dificultado a avaliação de sua aplicabilidade clínica em doenças como a AR (BLACKBURN JR, 1994).

Anemia, em geral do tipo normocrômica e normocítica, é descrita em cerca de 50% dos casos (BAER *et al.*, 1990).

Outras alterações laboratoriais incluem: aumento da taxa de imunocomplexos circulantes, hipergamaglobulinemia, trombocitose e hipocomplementemia em formas agressivas da doença (PERSSELIN, 1990; ANDERSON, 1997).

O exame do líquido sinovial revela hiper celularidade, com um incremento no percentual de polimorfonucleares e ausência de cristais (PERSSELIN, 1990).

A presença de uma ampla variedade de auto-anticorpos tem sido descrita no soro e líquido sinovial de pacientes com AR. Além do FR, diversos anticorpos dirigidos contra antígenos celulares e extracelulares são relatados numa proporção variável de pacientes, entre eles os mais importantes são: fator antiperinuclear, anticorpo antiestrato córneo, anticorpo anticitrulina, anticorpos antinucleares, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos e outros.

Nos estádios iniciais da AR, a análise radiológica pode mostrar aumento de partes moles no qual se segue diminuição da densidade óssea justaarticular. Com a progressão da doença, alterações tais como redução do espaço articular, erosões, lesões císticas e anormalidades do alinhamento, freqüentemente de distribuição simétrica, podem dar

importantes contribuições para a definição do diagnóstico (BROOK e CORBETT, 1977; FUCHS *et al.*, 1989).

A abordagem do paciente em um contexto multidisciplinar é um aspecto fundamental no tratamento da AR. Apesar de seu prognóstico a longo prazo ser, em geral, ruim, existem evidências de que tanto a intervenção farmacológica quanto a não farmacológica, podem alterar seu curso evolutivo, diminuindo o ritmo de progressão da limitação funcional e, principalmente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (WOLFE, 1990).

No final da década de 80, a emergência de estudos evidenciando o caráter progressivo da AR em pacientes regularmente tratados (SCOTT *et al.*, 1987) e a convergência de resultados revelando uma taxa aumentada de aparecimento de erosões e danos estruturais articulares nos dois primeiros anos de doença (BROOK e CORBETT, 1977; FUCHS *et al.*, 1989) chamaram a atenção para a necessidade de estratégias terapêuticas fundamentadas em intervenções mais agressivas em períodos mais precoces da doença.

Nesse sentido, muitas estratégias de tratamentos foram, então, propostas, enfatizando o uso de combinações de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), aliado aos efeitos antiinflamatórios de baixas doses de esteróides, com o objetivo de controlar os sintomas nas fases iniciais do processo (WILSKIE e HEALEY, 1990; BENSEN *et al.*, 1990).

As drogas mais utilizadas como tratamento de base da AR, seja de forma isolada ou combinada, são: os antimaláricos, a sulfasalazina, os sais de ouro, a d-penicilamina e o metotrexato. Deve-se, entretanto, considerar o uso da ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina ou leflunomide em pacientes com quadros mais refratários, cursando com relevantes manifestações extra-articulares (ACR Clinical Guidelines Committee: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 1996).

Avanços tecnológicos recentes permitiram uma melhor compreensão da fisiopatogenia da AR e a produção de agentes biológicos geneticamente construídos e dirigidos contra elementos considerados com papel central na instalação e progressão da sinovite reumatóide como as citocinas IL-1 e TNF- α (WEINBLATT *et al.*, 1999).

Atualmente, encontra-se disponível comercialmente, no Brasil, o infliximab, bloqueador do TNF- α , e já foram aprovados para terapêutica da AR, na Europa e Estados Unidos, outro inibidor do TNF- α (etanercept) e um antagonista da IL-1 (anakinra). Outros inibidores do TNF- α estão em fase de aprovação, como o adalimumab, e outros agentes biológicos com diferentes mecanismos de ação, em fase de testes clínicos (LAURINDO *et al.*, 2002).

Na AR as variáveis consideradas como indicativas de atividade de doença e utilizadas em menor ou maior extensão em diferentes estudos terapêuticos são: número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, duração da rigidez matinal, avaliação subjetiva da dor, força de preensão, tempo de caminhada, medida da circunferência das interfalangianas proximais, avaliação do estado geral de saúde pelo paciente e pelo médico, VHS, PCR, hemoglobina e outros (VAN DER HEIJDE *et al.*, 1992).

Analisada isoladamente, a variável que melhor reflete atividade de doença é o número de articulações edemaciadas. As demais apresentam menor correlação com esse parâmetro (VAN DER HEIJDE *et al.*, 1992). O uso, portanto, de combinações de variáveis no sentido de obter informações mais confiáveis relativas à presença ou não de atividade de doença, em pacientes portadores de AR, tem sido mais enfatizado ultimamente (VAN DER HEIJDE *et al.*, 1993; TUGWELL *et al.*, 1994).

Com o objetivo de uniformizar os parâmetros de atividade a serem utilizados nos ensaios terapêuticos e padronizar suas formas de avaliação, em 1993, um subcomitê do ACR propôs e validou um grupo de medidas de atividade de doença composto de 7 variáveis:

número de articulações edemaciadas, número de articulações dolorosas, avaliação da dor, avaliação global da atividade de doença pelo paciente e pelo médico, avaliação da capacidade funcional e provas de fase aguda (VHS ou PCR) (FELSON *et al.*, 1993).

2.3 Doenças cardiovasculares e artrite reumatóide

Estudos de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças do tecido conjuntivo como Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e AR têm encontrado aterosclerose prematura como responsável pelas taxas aumentadas de óbitos devido à doença arterial coronariana (DAC) e derrame cerebral, quando comparado com controles da população geral pareados para sexo e idade (MEYER, 2001).

Essas duas doenças auto-imunes têm em comum a propensão por mulheres na idade fértil e um tratamento que inclui corticóide e outros agentes imunossupressores. Apesar da distinção clínica na fisiopatologia, a disfunção imune única para cada uma dessas doenças resulta no estado inflamatório crônico que pode ter implicações para a aterogênese vista nesses pacientes jovens (MANZI e WASKO, 2000).

Estudos recentes têm focalizado o componente inflamatório da aterosclerose, e evidências suportam a hipótese de que existem similaridades surpreendentes na resposta imunológica/inflamatória observada na aterosclerose, na angina instável e na artrite reumatóide (PASCERI e YEH, 1999).

O evento que inicia a AR pode também iniciar ou potencializar um processo mediado por células T focalmente ou difusamente na parede do vaso. Populações desenvolvidas de células T CD4+CD28- têm sido encontrada no sangue periférico de pacientes com AR, especialmente naqueles com complicações vasculíticas (WEYAND *et al.*, 2000). Expansão clonal de células T CD4+CD28- têm sido demonstrada no sangue e em

placas ateroscleróticas de pacientes com angina instável, mas não estável (LIUZZO *et al.*, 2000). FR circulantes ou outros complexos imunes podem causar injúria direta nas células endoteliais. Auto-anticorpos contra LDL oxidada têm sido detectado em pacientes com aterosclerose e síndrome coronária aguda (SALONEN *et al.*, 1992; PUURUNEN *et al.*, 1994), contudo, não se sabe se eles são diretamente patogênicos ou simples marcadores da doença arterial. Esses auto-anticorpos têm sido, também, detectados em pacientes com AR (LAZAREVIC *et al.*, 1993; VAARALA *et al.*, 1993; AMENGUAL *et al.*, 1997).

A sinóvia reumatóide é caracterizada pela produção de muitas citocinas, incluindo TNF α , IL-1 e IL-6. Estas citocinas recrutam leucócitos através do aumento da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e contribuem para o dano da cartilagem através da indução de enzimas destrutivas, como collagenase e estromelisina. Citocinas circulantes poderiam, também, contribuir para um processo similar na parede do vaso, levando à iniciação do crescimento da placa, ou ainda a desestabilização de uma placa não oclusiva já existente. TNF- α e IL-6 também induzem a síntese hepática da PCR (VAN DOORNUM *et al.*, 2002). Recentemente têm sido demonstrado que a PCR induz a expressão de moléculas de adesão (moléculas de adesão intercelular [ICAM-1], moléculas de adesão da célula vascular [VCAM-1] e seletina-E) nas células endoteliais humanas, sugerindo um papel direto da PCR na promoção da adesão intercelular e aterosclerose (PASCERI *et al.*, 2000). Elevações dos níveis dos componentes do complemento ativado estimulam a expressão de citocinas pró-inflamatória e expressão de células endoteliais das moléculas de adesão leucocitárias (SAADI *et al.*, 2000).

A disfunção endotelial é um evento precoce na patogênese da aterosclerose, e o dano da parede vascular devido à aterosclerose causa redução da elasticidade arterial (COHN, 2001). A aterosclerose é uma doença sistêmica, e seu efeito no sistema vascular pode ser

mensurado por métodos não invasivos, através de testes de função periférica e técnica de ultra-som (VAN DOORNUM *et al.*, 2003).

Análise através de ondas de pulso são efetivas como mensuração da integridade vascular (ANDERSON *et al.*, 1995). Estudos recentes que utilizaram análise de onda de pulso da artéria radial para avaliar a integridade vascular de pacientes com AR, encontraram anormalidades características de redução da elasticidade arterial quando comparados com controles (WONG *et al.*, 2003; VAN DOORNUM *et al.*, 2003).

A artéria carótida é facilmente acessível à técnica de ultra-som, e esse método tem sido largamente utilizado em estudos epidemiológicos de base populacional que avaliam a prevalência de fatores de risco para a aterosclerose (BOTS *et al.*, 1996). Alguns estudos têm investigado a evidência morfológica subclínica de aterosclerose, através da técnica de ultra-som da artéria carótida, em pacientes com AR, e têm sido observado uma aterosclerose precoce importante quando comparados com controles pareados para sexo, idade e *status* de DAC (PARK *et al.*, 2002; KUMEDA *et al.*, 2002).

O fato de que pessoas com AR possam ter uma taxa elevada de morbidade e mortalidade de doença cardiovascular (DCV) pode ser, a primeira vista, uma surpresa. A predileção da ocorrência da AR em mulheres e a frequência do tratamento com aspirina e outras drogas antiinflamatórias não hormonais, com seu efeito antiplaquetário bem conhecido, poderia determinar nesses pacientes uma proteção contra DCVs (DEL RINCÓN *et al.*, 2001).

Wallberg-Jonsson *et al.* (1997) examinou a morbidade e mortalidade em uma coorte de pacientes com AR soropositiva. Eles encontraram que 34% de sua *coorte* teve seu primeiro evento cardiovascular durante os 15 anos de acompanhamento. Wolfe e Strauss (2000) encontraram que pacientes com AR experimentaram eventos cardiovasculares com mais frequência do que pacientes controles com osteoartrose.

O aumento da prevalência da aterosclerose em AR pode ser suscitado por várias razões: efeito de algumas medicações anti-reumáticas (STERN *et al.*, 1973); efeito da inflamação sistêmica crônica no endotélio vascular (MANZI e WASKO, 2000) e similaridade dos mecanismos entre AR e aterosclerose (LIUZZO *et al.*, 1999).

O termo fator de risco cardiovascular descreve aquelas características encontradas no indivíduo normal, que são independentemente relacionadas com a ocorrência subsequente de DCVs. Eles incluem estilo de vida modificável (tabagismo e sedentarismo) e características fisiológicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, obesidade) e bioquímicas (elevação sérica do CT e LDL-C, redução sérica do HDL-C) modificáveis, bem como características pessoais não modificáveis como idade avançada, sexo masculino e história familiar de DCV em jovens (PYÖRÄLÄ *et al.*, 1994). Em adição aos fatores de risco clássicos mencionados acima várias outras variáveis têm sido implicadas como preditoras de DCV: hipertrofia ventricular, agentes infecciosos, marcadores de inflamação, stress oxidativo e elevação dos níveis de fibrinogênio, triglicerídios, homocisteína e Lp(a) (WOOD *et al.*, 1998).

Dado o excesso de mortalidade na AR parecer ser devido, principalmente, à DAC, o papel dos fatores de risco é de grande interesse (VAN DOORNUM *et al.*, 2002). Alguns desses fatores de risco são clássicos, enquanto que outros são específicos da doença (MEYER, 2001).

Estudos examinando a prevalência e a contribuição relativa dos fatores de risco cardiovascular no desenvolvimento de doença cardíaca aterosclerótica na AR não tem sido tão explorado como no LES. Os poucos estudos apresentam resultados algumas vezes contraditórios (DEL RINCÓN *et al.*, 2001; CISTERNAS *et al.*, 2002).

Alguns estudos de pacientes com AR têm identificado uma dislipidemia associada (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; PARK *et al.*, 1999). Padrão similar de

dislipoproteinemia tem sido encontrado também em outras artrite inflamatórias como artrite reumatóide juvenil (MUSIEJ-NOWAKOWSKA *et al.*, 1991; BAKKALOGLU *et al.*, 1996) e artrite psoriática (JONES *et al.*, 2000).

Os estudos que avaliam a concentração de lipídios séricos nos pacientes com AR ativa têm mostrado resultados conflitantes. As principais alterações séricas do perfil lipídico relatadas em pacientes com AR incluem redução do CT e TG (LONDON *et al.*, 1963; LORBER *et al.*, 1985; SVENSON *et al.*, 1987; LAZAREVIC *et al.*, 1992; ROSSNER e LOFMARK, 1997) e alterações da concentração das apolipoproteínas (ROSSNER E LOFMARK, 1997). Contudo, níveis elevados de CT e LDL-C foram observados em outros estudos (LAKATOS e HÁRSÁGYI, 1988).

Alterações nas apolipoproteínas (que são proteínas específicas, contidas na partícula lipoproteica) podem causar anormalidades no metabolismo lipoprotéico de pacientes afetados por doenças inflamatórias crônicas (MAGARÒ *et al.*, 1991). A apolipoproteína AI (Apo AI) é a principal proteína constituinte da HDL e é de interesse particular quando tem sido inversamente associada com o desenvolvimento de doença cardiovascular prematura (CASTELLI *et al.*, 1977; AVOGARRO *et al.*, 1978).

Níveis elevados de Lp(a), fator de risco independente para doença cardiovascular, têm sido demonstrado em pacientes com AR (ASANUMA *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 2000).

Hurt-Camejo *et al.* (2001) encontraram uma dislipidemia na AR resultante do processo inflamatório, e caracterizada por alterações nas concentrações e tamanhos das partículas de várias moléculas lipídicas. O resultado mais significativo foi o aumento na pequena fração da lipoproteína-1 de baixa densidade (LDL-1), a qual está associada com DCV na população geral. Essa alteração estava ainda relacionada com o aumento da fosfolipase A2 (sPLA2), que *in vitro* reduz a LDL por desfosforilação para uma pequena

partícula densa com aumento da afinidade pela ligação com glicosaminoglicanas na parede arterial.

Anticorpos antilipoproteínas (aLAs) têm sido encontrado nos pacientes com artrite crônica soronegativa (NOSEDA *et al.*, 1972). aLAs podem estar dirigidos contra uma fração lipídica da lipoproteína como o colesterol ou fosfolipídios, ou contra a porção apolipoprotéica da lipoproteína (BEAUMONT, 1970; REISEN e NOSEDA, 1975; HARRIS *et al.*, 1985; BEAUMONT e BEAUMONT, 1987; RIVKIN e LAHITA, 1991). Esses anticorpos podem bloquear a via normal do metabolismo das lipoproteínas, resultando em dislipoproteinemia (BEAUMONT, 1970; BEAUMONT e BEUAMONT, 1987).

LAZAREVIC *et al.* (1993), encontraram a presença de aLAs em 26 dos 69 pacientes estudados com AR ativa, e nesses pacientes foi observado uma diminuição significativa dos níveis de colesterol em todas as frações lipoprotéicas.

Existem evidências de uma relação inversa entre níveis lipídicos e resposta da fase aguda (SITUNAYAKE e KITAS, 1997; PARK *et al.*, 1999), os quais podem oscilar de acordo com o status inflamatório da AR (SVENSON *et al.*, 1987; LAZAREVIC *et al.*, 1992; PARK *et al.*, 1999). Estes dados suportam a hipótese de que a inflamação estaria associada a um perfil lipídico adverso na AR (GOODSON, 2002).

Observações epidemiológicas têm relacionado inflamação com eventos cardiovasculares. A proteína C reativa (PCR) é um reagente de fase aguda freqüentemente elevada na doença autoimune ativa (THOMPSON *et al.*, 1995; RIDKER *et al.*, 1997) e tem sido identificada como um novo fator de risco independente para a aterosclerose (DANESH *et al.*, 1998; KULLO *et al.*, 2000), podendo ainda estar relacionado com a dislipidemia da AR (PARK *et al.*, 1999).

Não existem evidências claras de que as medicações usadas no tratamento da AR aumentem o risco de aterosclerose, ou que elas sejam protetoras. Drogas anti-reumáticas

modificadoras do curso da doença parecem estar associada com a redução da mortalidade, e seu efeito benéfico parece ser devido ao controle da inflamação (VAN DOORNUM *et al.*, 2002).

O metotrexato, uma das drogas anti-reumáticas mais comumente prescrita na AR, determina elevação dos níveis de homocisteína devido ao seu efeito anti-folato (HAAGSMA *et al.*, 1999). Existem fortes evidências de que a homocisteína seja um fator de risco independente para a DCV (RIDKER *et al.*, 1999; BOOTH e WANG, 2000). Erb e Kitas (2001) enfatizam a importância da suplementação com ácido fólico durante a terapia com metotrexato em uma tentativa de reduzir o risco de DCV em pacientes com AR.

Park *et al.* (1999) encontraram, em pacientes reumatóides, a melhora em vários componentes do perfil lipídico (HDL-C, Apo AI e a razão LDL-C/HDL-C) foi substancialmente maior entre aqueles que responderam ao tratamento do que entre os que não responderam ao tratamento. Esses dados sugerem que o perfil lipídico desses pacientes correlaciona-se com a atividade da doença e que o seu efetivo controle pode reverter, ao menos parcialmente, esse padrão desfavorável.

Controle da doença com AINH, em combinação com prednisona, sais de ouro ou ambos, no curso de 9 (nove) semanas, eleva os níveis previamente diminuídos de CT, HDL-C e LDL-C (LAZAREVIC *et al.*, 1992). O tratamento de 33 (trinta e três) pacientes com artrite inflamatória crônica ativa, dentre os quais, 28 (vinte e oito) tinham AR, com vários agentes terapêuticos (principalmente prednisona e azatioprina ou ambos e ciclofosfamida) foi associado com elevação dos níveis previamente reduzidos do CT, HDL-C e LDL-C, em paralelo com a melhora da atividade da doença (SVENSON *et al.*, 1987). Ao contrário, em um grupo de 6 (seis) pacientes tratados com cloroquina, houve uma redução no níveis do CT e da LDL-C. O mecanismo ainda é desconhecido, mas pode estar relacionado com a redução da síntese do colesterol hepático ou uma estimulação do receptor LDL-C (PETRI *et al.*, 1996;

MUNRO *et al.*, 1997). Em um estudo com 100 (cem) pacientes com AR ativa que foram randomizados para receberem tratamentos com hidroxicloroquina ou ouro parenteral e acompanhados por um ano. O tratamento com ouro parenteral resultou na redução em 12% nos níveis de HDL-C e na redução em 31% nos níveis de TG. Em contraste, o grupo que recebeu hidroxicloroquina teve uma redução em 15% nos níveis da HDL-C e nenhuma alteração nos níveis dos TG. Os níveis do CT permaneceram os mesmos nos dois grupos. Parece que a inflamação ativa devido à AR reduz os níveis da HDL-C e possivelmente do CT, e o controle da doença pode aumentar os níveis do CT (MUNRO *et al.*, 1997). Agentes antimaláricos em particular podem ter um efeito benéfico no perfil lipídico, com redução dos níveis do CT e LDL-C e elevação do HDL-C (VAN DOORNUM *et al.*, 2002).

As explicações, para o aumento da mortalidade nos pacientes com AR, dadas por vários trabalhos são as seguintes (SVENSON *et al.*, 1987; LAZAREVIC *et al.*, 1993; HELIÖVAARA *et al.*, 1996; SITUNAYAKE e KITAS, 1997; VOTTERY *et al.*, 2001):

- Vasculite clínica ou subclínica;
- Distúrbio inflamatório e mecanismos antioxidantes podem promover a oxidação da LDL-C facilitando a aterogênese em um ambiente com concentrações lipídicas reduzidas, aumentando o risco cardiovascular em pacientes com AR. O uso de antioxidantes pode reduzir a mortalidade cardiovascular;
- A redução do CT nos pacientes com AR ativa pode ser devido a síntese reduzida, aumento do clearance via receptor “scavenger”, ou aumento da oxidação pelo ambiente inflamatório;

- Auto-anticorpos circulantes contra VLDL e LDL na AR ativa podem ser responsáveis pela redução dessas lipoproteínas. Esses anticorpos formam complexos imune, que são aterogênicos;
- Imobilização devido a doença aumenta o risco de doenças cardiovasculares.

3 OBJETIVOS

- ↪ Descrever o perfil lipídico dos pacientes portadores de AR, acompanhados no Ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, no período de outubro de 2002 a abril de 2003;
- ↪ Avaliar se o perfil lipídico dos pacientes com AR é influenciado pelos parâmetros clínicos como tempo de evolução da doença, atividade da doença, IMC e presença de nódulos reumatóides e síndrome de Sjögren; laboratoriais como fator reumatóide, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação; e terapêuticos como drogas anti-reumáticas.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo série de casos com grupos de comparação externa e interna.

4.2 Área de estudo

Estudo de base hospitalar desenvolvido no Ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Presidente Dutra (HPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) no período de novembro de 2002 a abril de 2003.

O Hospital Universitário Presidente Dutra, localizado na cidade de São Luís-MA, é um hospital terciário, sendo referência para todo o Estado do Maranhão nas áreas de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica.

4.3 População de estudo

Foram estudados 120 (cento e vinte) pacientes divididos em dois grupos (estudo e controle). O grupo I (estudo) foi formado por 60 pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide definido segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 (ARNETT *et al.*, 1988) (**Anexo A**), em acompanhamento no ambulatório de Artrite Reumatóide do Hospital Presidente Dutra. O grupo II (controle – grupo de comparação selecionado externamente) foi constituído por 60 (sessenta) indivíduos normais, doadores de sangue do Banco de Sangue do Hospital Presidente Dutra (UFMA), pareados 1:1 para sexo, idade e IMC com os pacientes do grupo estudo.

Os pacientes reumatóides foram ainda divididos em outros subgrupos (subgrupos de comparação formados internamente): subgrupos de pacientes com AR ativa e AR inativa -

em função da presença ou ausência de atividade de doença; subgrupos de pacientes com AR recente e AR tardia – em função do tempo de evolução da doença; subgrupos de pacientes com AR soropositivos e AR soronegativos – em função da positividade do FR; subgrupos de pacientes reumatóides com nódulo subcutâneo e sem nódulo subcutâneo; subgrupos de pacientes reumatóides com síndrome de Sjögren e sem síndrome de Sjögren; e 4 (quatro) subgrupos de pacientes reumatóides – conforme o uso de esquemas terapêuticos com drogas anti-reumáticas.

Os pacientes reumatóides e controles foram selecionados, respectivamente, no ambulatório de artrite reumatóide e no banco de sangue do HPD-UFMA no período de novembro de 2002 a abril de 2003, a partir de uma amostragem sistemática conforme a ordem consecutiva do atendimento nas respectivas unidades.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão para os grupos estudo e controle, encontram-se listados nas Tabelas 4 e 5 respectivamente.

Tabela 4 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção dos pacientes do grupo estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1.	Pacientes portadores de AR, que consultaram no Hospital Presidente Dutra da UFMA no período de novembro de 2002 a abril de 2003, com diagnóstico definido segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1987.
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
1.	Início da doença antes dos 16 anos
2.	Pacientes com dúvida no diagnóstico diferencial com espondiloartropatias soronegativas, artrose erosiva, doenças por depósito de microcristal, ou outra doença do tecido conjuntivo, assim como síndromes de superposição.
3.	Hipotireoidismo primário ou secundário, comprovado laboratorialmente
4.	Diabetes melito tipo 1 ou tipo 2, comprovado laboratorialmente
5.	Insuficiência renal crônica – creatinina > 2mg/ dl
6.	Síndrome nefrótica – proteinúria > 3,5g/ 1,73m ² / 24h + hipoalbuminemia sérica (<30g/dl) + hipercolesterolemia (> 200mg/dl) + edema nefrótico
7.	Menopausa precoce – definida como aquela que ocorre antes dos 35 anos
8.	Obesidade – determinada através do Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30 kg/m ² , sendo o IMC calculado através da seguinte fórmula: IMC=Peso (Kg)/ Altura (m) ² .
9.	Uso de anticoncepcionais hormonais
10.	Uso de drogas hipolipemiantes e diuréticos
11.	Gravidez

Tabela 5 – Critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção dos pacientes do grupo controle.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1.	Doadores do Banco de Sangue do HPD-UFMA, no período de novembro de 2002 a abril de 2003, pareados para sexo, idade e IMC com os portadores de AR
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
1.	Pacientes com velocidade de hemossedimentação acima de 30mm/1 ^a hora
2.	Hipotireoidismo primário ou secundário, comprovado laboratorialmente
3.	Diabetes melito tipo 1 ou tipo 2, comprovado laboratorialmente
4.	Insuficiência renal crônica – creatinina > 2mg/ dl
5.	Síndrome nefrótica – proteinúria > 3,5g/ 1,73m ² / 24h + hipoalbuminemia sérica (<30g/dl) + hipercolesterolemia (> 200mg/dl) + edema nefrótico
6.	Menopausa precoce, definida como aquela que ocorre antes dos 35 anos
7.	Obesidade – determinada através do Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30 kg/m ² , sendo o IMC calculado através da seguinte fórmula: IMC=Peso (Kg)/ Altura (m) ² .
8.	Uso de anticoncepcionais hormonais
9.	Uso de drogas hipolipemiantes e diuréticos
10.	Gravidez

Foram excluídos praticamente todos os fatores de risco que sabidamente alteram o perfil lipídico. Deste modo, situações clínicas como diabetes melito, doença tireoidiana e renais, menopausa precoce, gravidez, além do uso de anticoncepcionais, diuréticos e drogas hipolipemiantes foram excluídos.

A classificação de sobrepeso e obesidade utilizada é a do *National Institute of Health* (NIH) e do *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), publicada em 1998 (PI-SUNYER *et al.*, 1998). De acordo com esta classificação, um IMC abaixo de 18 kg/m^2 indica baixo peso; entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$, peso normal; entre 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade classe I; entre 35 e $39,9 \text{ kg/m}^2$, obesidade classe II e acima de 40 kg/m^2 , obesidade extrema. Devido à conhecida influência da obesidade no perfil lipídico (DENKE *et al.*, 1994), excluiu-se todos os pacientes com IMC acima de 30 kg/m^2 .

Excluem-se, ainda, dentre os controles, aqueles com VHS acima de $30 \text{ mm/1}^{\text{a}}$ hora, pois é sabido que alterações temporárias do perfil lipídico (redução dos níveis de LDL e HDL) ocorrem na vigência de estados inflamatórios agudos.

4.5 Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, com carta de aprovação datada de 12 de setembro de 2002 (**Anexo B**).

Os participantes foram informados previamente sobre os procedimentos e objetivos do estudo, realizando-se em seguida a leitura e assinatura do consentimento informado (**Anexo C**).

4.6 Procedimentos

A entrevista foi realizada pelo investigador principal, diretamente com o paciente e complementadas com dados do prontuário.

Os dados foram coletados em um questionário específico (ANEXO D), que continha informações tais como o nome, idade, gênero, tempo de diagnóstico, peso, altura, IMC, critérios para AR presentes, critérios para atividade de doença, presença de manifestações extra-articulares e uso de drogas anti-reumáticas. A doença era considerada como em atividade conforme a presença de 3 (três) ou mais das seguintes condições: 1) número de articulações com calor, edema ou derrame maior ou igual a 3; 2) número de articulações dolorosas maior ou igual a 5; 3) rigidez matinal maior do que 30 minutos; 4) VHS maior ou igual a 30 mm na primeira hora, medida pelo método de Westergreen; 5) mensuração da dor, segundo a escala visual analógica de 10 cm, maior do que 3.

O diagnóstico de síndrome de Sjögren secundária foi baseado em queixas clínicas (xerostomia e xeroftalmia) e exame oftalmológico compatível.

Em relação ao uso de drogas anti-reumáticas, considerou-se para efeito desse estudo, a medicação que vinha sendo utilizada pelos pacientes nos últimos 15 (quinze) dias que antecederam ao dia da entrevista. O período de 15 (quinze) dias foi o parâmetro utilizado em vários estudos que analisaram a influência das drogas anti-reumáticas no perfil lipídico de pacientes com AR (MUNRO *et al.*, 1997; PARK *et al.*, 2002a; DESSEIN *et al.*, 2002a)

Após a entrevista os pacientes foram orientados a coletarem o sangue no período máximo dos próximos 8 (oito) dias, e recomendados a não fazerem consumo de bebida alcoólica nos 3 (três) dias que antecedessem a análise.

No dia do exame, após 12 horas de jejum, os pacientes se dirigiam até ao Laboratório Gaspar, onde era realizada a coleta de aproximadamente 5 ml de sangue, sendo

centrifugado a 3500 rpm, por 10 minutos, e retirado apenas o soro. Foram realizados os seguintes exames: Hemograma Completo, Fator Reumatóide (FR), Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Proteína C reativa (PCR), Glicose, Uréia, Creatinina, Fosfatase Alcalina, AST/GOT, ALT/GPT, Gama GT, T3 total, T4 total, hTSH, Urinálise e o Perfil Lipídico (contendo dosagem de HDL-C, LDL-C, VLDL-C, Colesterol Total, Triglicérides, Lipoproteína (a) - Lp(a) e Apolipoproteína AI - Apo AI).

O valor normal das principais dosagens, bem como a técnica empregada, de acordo com a padronização adotada pelo Laboratório Gaspar, encontram-se listados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Valores de referência para dosagens laboratoriais utilizados para análise dos participantes do estudo.

TESTE	VALORES DE REFERÊNCIA	MÁQUINA	MÉTODO	KIT
VHS (1ª hora)	Masculino: Até 8 mm Feminino: Até 10 mm	VES-MATIC	WESTERGREEN	-
PCR	Até 5,0 mg/l	HITACHI 917	Imunoturbidimétrico	Roche
Fator Reumatóide	Até 20,0 IU/ml	ALCION 300	Imunoturbidimétrico	Spinreact
Glicose Jejum	Adultos: 70-110 mg/dl	ALCION 300	Enzimático colorimétrico	Roche
Uréia	10-50 mg/dl	HITACHI 917	Enzimático cinético em UV	Roche
Creatinina	Masculino: 0,5-1,2 Feminino: 0,4-1,1	HITACHI 917	Cinético colorimétrico	Roche
Fosfatase Alcalina	Masculino: Até 270 U/l Feminino: Até 240 U/l	HITACHI 917	Enzimático colorimétrico otimizado	Roche
AST/GOT	Masculino: Até 37 U/l Feminino: Até 31 U/l	HITACHI 917	Enzimático cinético otimizado	Roche
ALT/GPT	Masculino: Até 41 U/l Feminino: Até 31 U/l	HITACHI 917	Enzimático cinético otimizado	Roche
Gama GT	Masculino: 8-61 U/l Feminino: 5-36 U/l	HITACHI 917	Enzimático colorimétrico otimizado	Roche
T3 Total	1,3-3,10 sensibilidade: 0,300 nmol/l	ELECSY 2010	Eletroquimioluminescência	Roche
T4 Total	59-154 sensibilidade: 5,40 nmol/l	ELECSY 2010	Eletroquimioluminescência	Roche
hTSH	0,27-4,20 sensibilidade: 0,005 uUI/ml	ELECSY 2010	Eletroquimioluminescência	Roche
Contagem de leucócitos	4.600,0 a 10.200,0/mm ³	CELL DYN 3000	Espectofotometria, impedância elétrica e mapps	-
Hemoglobina	12,2 a 16,2 g/dl	CELL DYN 3000	Espectofotometria, impedância elétrica e mapps	-
Hematócrito	37,7 a 47,9 % (v/v)	CELL DYN 3000	Espectofotometria, impedância elétrica e mapps	-

Tabela 7 - Valores de referência para o perfil lipídico utilizado para análise dos participantes do estudo.

LIPÍDIOS	VALORES (mg/dL)	CATEGORIA	MÁQUINA	MÉTODO	KIT
Colesterol Total	<200	Ótimo	HITACHI	Ezimático colorimétrico	Roche
	200-239	Limítrofe	917		
	≥240	Alto			
LDL-C	< 100	Ótimo		Fórmula de Friedewald: LDL-C = CT – HDL-C – TG/5 Válida se TG < 400 mg/dl	
	100-129	Desejável			
	130-159	Limítrofe			
	160-189	Alto			
	≥ 190	Muito Alto			
HDL-C	< 40	Baixo	HITACHI	Ezimático colorimétrico	Roche
	> 60	Alto	917		
Triglicerídeos	< 150	Ótimo	HITACHI	Ezimático colorimétrico	Roche
	150-200	Limítrofe	917		
	200-499	Alto			
	≥ 500	Muito Alto			
VLDL-C	>49	Alto	HITACHI 917	Ezimático colorimétrico	Roche
Índice de Casteli I	Até 5,4	Masculino	-	-	-
	Até 4,0	Feminino			
Índice de Castelli II	Até 3,3	Masculino	-	-	-
	Até 2,9	Feminino			
Aspecto do Soro	Límpido	Ótimo	-	-	-
Lipoproteína (a)	< 30	Ótimo	Nefelometro BN 100	Nefelometria	Daze Behring
Apolipoproteína A1	115-190	Masculino	Nefelometro BN 100	Nefelometria	Daze Behring
	115-200	Feminino			

4.7 Limitações metodológicas do estudo

As principais limitações metodológicas desse estudo foram: possível super representação de pacientes reumatóides com sobrevida longa, por se tratar de uma amostra de indivíduos prevalentes de uma patologia; a relação cronológica entre o início da artrite reumatóide e o surgimento das alterações do perfil lipídico não pode ser detectada, logo não foi possível fazer inferências de causalidade, mas apenas formular hipóteses de associação; algumas variáveis com potencial de confundimento como história familiar de dislipidemia, hipertensão arterial e fumo não foram controladas no pareamento.

4.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com os softwares EXCEL versão 5.0, 1997 (Microsoft) e SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 10.0 para Windows.

4.8.1 Medidas descritivas

Utilizaram-se os procedimentos “Frequency”, “Explore” e “Crosstabs” do SPSS para obtenção das medidas descritivas. Para as variáveis contínuas como idade, IMC, duração da doença, titulação do fator reumatóide, VHS, PCR, hemoglobina, hematócrito e leucócitos utilizaram-se medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). Para as variáveis categóricas como sexo, atividade da doença, fator reumatóide, nódulos subcutâneos, síndrome de Sjögren e esquemas de drogas anti-reumáticas utilizou-se a distribuição percentual.

4.8.2 Testes estatísticos

O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fischer (quando necessário), foi utilizado para avaliar as diferenças das variáveis categóricas: sexo, presença de síndrome de Sjögren, presença de nódulos subcutâneos e uso de esquemas de drogas anti-reumáticas entre os subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa.

Utilizou-se o teste *t*-Student ou o teste de Wilcoxon (quando necessário) para comparação das médias das variáveis do perfil lipídico (CT, TG, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, Lp(a) e Apo AI) entre: grupos de pacientes com AR e controles; subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa; subgrupos de pacientes com AR recente e tardia; subgrupos de pacientes com AR soropositiva e soronegativa; subgrupos de pacientes

com AR sem nódulos reumatóides e com nódulos reumatóides; e subgrupos de pacientes com síndrome de Sjögren e sem síndrome de Sjögren.

O teste F (ANOVA) foi utilizado para comparar as médias das variáveis do perfil lipídico entre os 4 (quatro) subgrupos de pacientes com AR conforme o esquema terapêutico em uso.

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para analisar as correlações entre as variáveis do perfil lipídico (CT, TG, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL-C, Lp(a) e Apo AI) e o IMC, a titulação do FR, a VHS e a PCR nos grupos de pacientes com AR e controles e nos subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa.

A escolha entre o teste *t*-Student e do teste F (ANOVA) ocorreu quando a hipótese de normalidade dos dados foi verificada e o teste de Wilcoxon quando esta hipótese não foi verificada.

Valores de *p* menores do que 5 % ($p < 0,05$) foram considerados significantes.

5 RESULTADOS

5.1 Características populacionais

Os dados descritivos dos participantes do estudo (grupo de pacientes com AR e grupo de controles sadios) encontram-se sumarizados na Tabela 8. Os dois grupos analisados foram pareados 1:1 para sexo, idade e IMC. Na amostra de pacientes com AR, o tempo de evolução da doença variou de 1 a 22 anos, com um tempo médio igual a 7,5 anos. Segundo os parâmetros utilizados para a definição de doença em atividade (número de articulações inflamadas, número de articulações dolorosas, tempo de rigidez matinal, escala visual de dor e VHS), 43% (26/60) dos pacientes se encontravam em atividade, enquanto 57% (34/60), encontravam-se inativos. Em relação as outras variáveis, os pacientes com AR apresentavam: 73% (44/60) de positividade para o fator reumatóide e 82% (49/60) de ausência de nódulos subcutâneos. Os níveis médios da titulação do fator reumatóide, da VHS e da PCR foram mais elevados, enquanto os valores médios das variáveis níveis de hemoglobina e hematócrito foram mais baixos entre os pacientes com AR do que entre os controles, com diferenças estatisticamente significantes. Entre os dois grupos analisados, não se demonstrou diferença significativa na contagem de leucócitos.

Como apresentado na Tabela 8, os pacientes com AR estavam, nos últimos 15 dias que antecederam a entrevista, utilizando um dos seguintes esquemas terapêuticos: Antiinflamatório Não Hormonais (AINH) 22% (13/60), AINH + Prednisona (PRED) + Metotrexato (MTX) + Cloroquina (CLOR) 58% (35/60), PRED + MTX 12% (7/60) e PRED 8 % (5/60).

Tabela 8 - Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com AR e controles no HPD-UFMA, novembro de 2002 a maio de 2003.

VARIÁVEL	CONTROLES (n=60)	AR (n=60)	VALOR DE P
Idade (anos), média ± DP	47,6 ± 11,0	47,6 ± 11,0	1,00
Sexo: masculino(%)/feminino(%)	03(5) – 57(95)	03(5) – 57(95)	1,00
IMC (Kg/m ²), média ± DP	23,4 ± 3,4	23,5 ± 3,4	0,90
Duração da doença (anos), média ± DP	-	7,5 ± 5,9	-
Doença em atividade: sim(%)/não(%)	-	26(43)-34(57)	-
FR: positivo(%)/negativo(%)	-	44(73)-16(27)	-
Titulação do FR (IU/ml), média ± DP	14,4 ± 2,5	106,1 ± 160,1	<0,00002*
Nódulos subcutâneos: sim(%)/não(%)	-	11(18)-49(82)	-
Síndrome de Sjögren: sim(%)/não(%)	-	27(45)-33(55)	-
VHS (mm/h), média ± DP	18,3 ± 6,4	52,3 ± 33,1	<0,00001*
PCR (mg/dL), média ± DP	2,0 ± 1,1	19,2 ± 24,3	<0,00001*
Hemoglobina (g/dl), média ± DP	13,2 ± 1,2	11,7 ± 1,2	<0,00001*
Hematócrito (%), média ± DP	39,0 ± 2,7	36,2 ± 3,1	<0,00001*
Leucócitos (células x 10 ³ / µl), média ± DP	7.337 ± 1.226	7.523 ± 2.589	0,64
AINH (n[%])	-	13(22)	-
AINH+MTX+CLOR+PRED (n[%])	-	35(58)	-
PRED+MTX (n[%])	-	07(12)	-
PRED (n[%])	-	05(8)	-

Nota: n, número de pacientes; AR, artrite reumatóide; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; FR, fator reumatóide; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; AINH, antiinflamatório não hormonal; MTX, metotexato; CLOR, cloroquina; PRED, prednisona. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

As características clínicas dos subgrupos de pacientes com AR ativa 57% (34/60) e inativa 43% (26/60), encontram-se na Tabela 9. Não houve diferença significativa nos valores médios das variáveis idade, IMC, tempo de doença, titulação do fator reumatóide e contagem dos leucócitos, assim como também em relação ao sexo, presença de nódulos subcutâneos e síndrome de Sjögren entre os dois subgrupos. Os níveis médios das variáveis VHS e PCR foram maiores, enquanto os níveis médios da hemoglobina e hematócrito foram menores no subgrupo de pacientes com AR ativa, com diferenças significantes. Positividade para o fator reumatóide foi encontrada em maior frequência no subgrupo de pacientes com AR ativa (76%) do que no subgrupo de pacientes com AR inativa (69%).

Existia um maior número de pacientes no subgrupo AR ativa utilizando os esquemas terapêuticos: AINH (08/13) e AINH+MTX+CLOR+PRED (21/35), e uma menor quantidade em uso de PRED isolada (01/03) em relação ao subgrupo de pacientes com AR inativa, com diferenças significantes.

Tabela 9 - Características clínicas, laboratoriais e terapêuticas dos pacientes com AR ativa e inativa no HPD-UFMA, novembro de 2002 a maio de 2003.

VARIÁVEIS	AR INATIVA (n= 26)	AR ATIVA (n= 34)	VALOR DE P
Idade (anos), média $\pm$ DP	46,6 $\pm$ 9,8	48,3 $\pm$ 11,9	0,56
Sexo: masculino(%) /feminino(%)	1 – 24	2 – 32	-
IMC (Kg/m ²), média $\pm$ DP	23,6 $\pm$ 3,3	23,4 $\pm$ 3,5	0,83
Duração da doença (anos), média $\pm$ DP	8,8 $\pm$ 6,6	6,5 $\pm$ 5,1	0,13
Positividade do FR: (n[%])	18 (69)	26 (76)	0,03*
Titulação do FR (IU/ml), média $\pm$ DP	77,8 $\pm$ 134,0	127,7 $\pm$ 176,3	0,23
Nódulos subcutâneos: sim(%) /não(%)	13(50)	14(41)	0,93
Síndrome de Sjögren: sim(%) /não(%)	6(23)	5(15)	0,94
VHS (mm/h), média $\pm$ DP	29,6 $\pm$ 20,0	69,6 $\pm$ 30,8	<0,00001*
PCR (mg/dL), média $\pm$ DP	6,9 $\pm$ 7,0	28,6 $\pm$ 28,4	<0,00001*
Hemoglobina (g/dl), média $\pm$ DP	12,3 $\pm$ 1,3	11,3 $\pm$ 1,0	0,001*
Hematócrito (%), média $\pm$ DP	37,6 $\pm$ 3,1	35,1 $\pm$ 2,7	0,001*
Leucócitos (células $\times 10^3$ / μ l), média $\pm$ DP	7.135 $\pm$ 2.427	7.821 $\pm$ 2.700	0,31
AINH (n[%])	05(38)	08(62)	0,001*
AINH+MTX+CLOR+PRED (n[%])	14(40)	21(60)	0,001*
PRED+MTX (n[%])	03(43)	04(57)	0,69
PRED (n[%])	04(80)	01(20)	<0,0001*

Nota: n, número de pacientes; AR, artrite reumatóide; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal; FR, fator reumatóide; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; AINH, antiinflamatório não hormonal; MTX, metotexato; CLOR, cloroquina; PRED, prednisona. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

5.2 Perfil lipídico na artrite reumatóide x controles

O resultado do perfil lipídico dos grupos de pacientes com AR e controles, encontram-se na Tabela 10. Os valores médios do CT, TG, LDL-C, LDL/HDL e CT/HDL foram estatisticamente mais baixos no grupo de pacientes com AR do que no grupo de controles. Os valores médios das variáveis Lp (a) e Apo AI foram mais elevados entre os pacientes com AR, entretanto ao nível de 5% não se comprova diferença estatística significativa, destacando-se a Lp(a) com P próximo do intervalo de confiança de 95% ($p = 0,07$).

Tabela 10 - Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR e controles.

VARIÁVEIS	CONTROLES (n = 60)	AR (n = 60)	VALOR DE P
Colesterol Total (mg/dl)	183,4 ± 32,0	166,7 ± 25,1	0,002*
Triglicerídios (mg/dl)	125,8 ± 35,4	95,1 ± 18,0	0,0001*
HDL-C (mg/dl)	43,6 ± 3,1	44,4 ± 2,8	0,14
LDL-C (mg/dl)	119,8 ± 32,0	104,8 ± 26,0	0,006*
LDL-C/HDL-C	2,8 ± 0,7	2,4 ± 0,6	0,002*
CT/HDL-C	4,2 ± 0,8	3,8 ± 0,6	0,0001*
Lp(a) (mg/dl)	24,3 ± 4,1	29,2 ± 5,3	0,19
Apo AI (mg/dl)	155,7 ± 30,9	165,8 ± 30,3	0,07

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); Apo AI, apolipoproteína A1. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

5.3 Perfil lipídico dos pacientes com AR ativa x AR inativa

O resultado do perfil lipídico dos subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa, encontra-se na Tabela 11. Os valores médios das variáveis do perfil lipídico CT, TG, HDL, LDL, LDL/HDL, CT/HDL foram aproximadamente iguais entre os dois subgrupos de pacientes, entretanto o valor médio da Lp(a) foi maior do que 30 mg/dl, ou seja, 33,8 mg/dl, e mais elevado no subgrupo de pacientes com AR ativa quando comparados com pacientes com

AR inativa, porém não houve diferença significativa ao nível de 5,0%. Os níveis médios da Apo AI estavam reduzidos no subgrupo de pacientes com AR ativa, com diferença estatística significativa.

Tabela 11 - Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR (ativa) e AR (inativa).

VARIÁVEIS	AR INATIVA (n = 26)	AR ATIVA (n = 34)	VALOR DE P
Colesterol Total (mg/dl)	168,2 ± 25,0	165,6 ± 25,6	0,70
Triglicerídios (mg/dl)	92,2 ± 13,7	97,3 ± 20,7	0,28
HDL-C (mg/dl)	44,7 ± 2,8	44,2 ± 2,8	0,57
LDL-C (mg/dl)	105,3 ± 23,6	104,4 ± 28,0	0,90
LDL/HDL	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6	0,96
CT/HDL-C	3,8 ± 0,6	3,8 ± 0,6	0,92
Lp (a) (mg/dl)	23,2 ± 3,7	33,8 ± 2,0	0,11
Apo AI (mg/dl)	177,1 ± 27,0	157,1 ± 30,1	0,01*

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); Apo AI, apolipoproteína A1. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

5.4 Correlação entre perfil lipídico e IMC nos grupos AR x Controles x AR ativa x AR inativa

Nas Tabelas 12 e 13 são apresentadas as correlações dos resultados do perfil lipídico e IMC nos grupos de pacientes com AR e Controles e nos subgrupos de pacientes com AR ativa e AR inativa. Não se encontrou correlação entre perfil lipídico e IMC no grupo de pacientes com AR. Houve correlação positiva entre HDL-C e IMC no subgrupo de pacientes com AR ativa.

Tabela 12 - Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e IMC nos pacientes com AR e controles. A correlação foi analisada pelo teste de correlação de Pearson's. "r" figura como coeficiente de correlação.

VARIÁVEIS	CONTROLE (n = 60)		AR (n = 60)	
	r	P	r	P
Colesterol Total	-0,22	0,09	0,08	0,54
Triglicerídios	-0,32	0,07	0,04	0,78
HDL-C	-0,09	0,48	0,25	0,06
LDL-C	-0,14	0,26	0,14	0,30
LDL/HDL	-0,12	0,34	0,05	0,68
CT/HDL-C	-0,17	0,20	-0,04	0,79
Lp (a)	-0,14	0,29	-0,12	0,36
Apo AI	0,03	0,81	0,11	0,38

Nota: AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); Apo AI, apolipoproteína A1.

Tabela 13 - Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e IMC nos pacientes com AR ativa e inativa. A correlação foi analisada pelo teste de correlação de Pearson,s. "r" figura como coeficiente de correlação.

VARIÁVEIS	AR INATIVA (n = 26)	P	AR ATIVA (n = 34)	P
	R		r	
Colesterol Total	-0,08	0,71	0,19	0,28
Triglicerídios	-0,09	0,66	0,10	0,56
HDL-C	0,08	0,68	0,37	0,03*
LDL-C	-0,07	0,73	0,26	0,14
LDL/HDL	-0,12	0,57	0,15	0,39
CT/HDL-C	-0,13	0,52	0,03	0,87
Lp (a)	-0,20	0,33	-0,11	0,52
Apo AI	-0,07	0,72	0,23	0,19

Nota: AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

5.5 Perfil lipídico relacionado com o tempo de doença da AR

A Tabela 14 mostra que os valores médios das variáveis do perfil lipídico foram próximos entre o subgrupo de pacientes com doença de início recente (< 2 anos) e o subgrupo de pacientes com doença tardia (> 2 anos), sem diferença significativa para nenhuma das variáveis conforme resultados dos testes estatísticos ($p > 0,05$). O valor médio da Lp (a) foi maior do que 30 mg/dl, ou seja, 30,6 mg/dl no subgrupo de pacientes com AR tardia.

Tabela 14 - Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas segundo o tempo de diagnóstico (anos) em pacientes com AR.

VARIÁVEIS	AR RECENTE (≤ 2 ANOS) n = 9	AR TARDIA (> 2 ANOS) n = 51	VALOR DE P
Colesterol Total (mg/dl)	168,4 ± 25,6	166,4 ± 25,3	0,83
Triglicerídios (mg/dl)	87,4 ± 6,2	96,4 ± 19,1	0,17
HDL colesterol (mg/dl)	44,9 ± 0,9	44,3 ± 3,0	0,59
LDL colesterol (mg/dL)	103,4 ± 22,9	105,0 ± 26,7	0,87
LDL/HDL	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,6	0,72
CT/HDL	3,7 ± 0,5	3,8 ± 0,6	0,92
Lp (a) (mg/dl)	21,2 ± 3,9	30,6 ± 2,1	0,31
Apo AI (mg/dl)	165,3 ± 25,8	165,9 ± 31,2	0,96

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1.

5.6 Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com o fator reumatóide

Os valores médios do CT, TG, HDL, LDL, LDL/HDL, CT/HDL e Apo AI não apresentaram diferenças significantes, entre os subgrupos de pacientes com AR soropositivos e soronegativos (Tabela 15). O valor médio da Lp(a) no subgrupo de pacientes soropositivos foi maior do que 30mg/dl, ou seja, 32,8 mg/dl, e mais elevado do que no subgrupo de pacientes soronegativos, porém sem diferença significativa, mas com valor de P próximo de 0,05 (0,07).

Tabela 15 - Perfil das lipoproteínas e lipídios plasmáticos em pacientes com AR soropositivos (FR+) e pacientes soronegativos (FR-).

VARIÁVEIS	AR FR (+) (n = 44)	AR FR (-) (n = 16)	P
Colesterol Total (mg/dl)	168,7 ± 25,7	161,3 ± 23,6	0,31
Triglicerídios (mg/dl)	96,6 ± 19,5	91,0 ± 12,7	0,29
HDL-C (mg/dl)	44,5 ± 2,8	44,2 ± 2,9	0,71
LDL-C (mg/dl)	106,3 ± 26,1	100,6 ± 26,0	0,45
LDL/HDL	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,57
CT/HDL-C	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,42
Lp (a) (mg/dl)	32,8 ± 2,5	19,4 ± 1,5	0,07
Apo AI (mg/dl)	165,4 ± 30,5	166,9 ± 30,5	0,87

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; FR, fator reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp (a), lipoproteína (a); Apo AI, apolipoproteína A1.

Não foi encontrada correlação entre o perfil lipídico e titulação do fator reumatóide no grupo de pacientes com AR (Tabela 16).

Tabela 16 - Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e a titulação do FR nos pacientes com AR e controles. A correlação foi analisada pelo teste de correlação de Pearson, s. “r” figura como coeficiente de correlação.

VARIÁVEIS	CONTROLES (n = 60)		AR (n = 60)	
	r	P	R	P
Colesterol Total	-0,20	0,13	-0,04	0,74
Triglicerídios	-0,12	0,37	-0,08	0,54
HDL-C	-0,08	0,55	-0,01	0,95
LDL-C	-0,07	0,60	-0,05	0,73
LDL-C/HDL-C	-0,05	0,72	-0,03	0,81
CT/HDL-C	-0,15	0,25	-0,03	0,85
Lp (a)	0,08	0,53	0,08	0,53
Apo AI	-0,05	0,73	-0,03	0,84

Nota: AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1.

5.7 Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com as manifestações extra-articulares (nódulo subcutâneo e síndrome de Sjögren)

Estatisticamente, não há diferenças significantes nos valores médios das variáveis do perfil lipídico entre os pacientes reumatóides com e sem nódulos subcutâneos, e também entre aqueles com e sem síndrome de Sjögren (Tabela 17 e 18). O nível médio da Lp (a) no subgrupo de pacientes reumatóides sem síndrome de Sjögren foi maior do que 30 mg/dl, ou seja, 34,8 mg/dl (Tabela 23).

Tabela 17 - Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com a presença de nódulo subcutâneo nos pacientes com AR.

VARIÁVEIS	AR SEM NÓDULO SUBCUTÂNEO (n = 49)	AR COM NÓDULO SUBCUTÂNEO (n = 11)	P
Colesterol Total (mg/dl)	167,3 ± 25,7	164,3 ± 23,7	0,72
Triglicerídeos (mg/dl)	95,4 ± 18,0	93,8 ± 19,2	0,80
HDL-C (mg/dl)	44,3 ± 2,7	4,0 ± 3,4	0,45
LDL-C (mg/dl)	104,6 ± 24,9	105,5 ± 31,5	0,93
LDL-C/HDL-C	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,87
CT/HDL-C	3,8 ± 0,6	3,7 ± 0,5	0,52
Lp (a) (mg/dl)	29,1 ± 2,9	29,8 ± 1,6	0,93
Apo AI (mg/dl)	164,1 ± 30,4	173,5 ± 29,8	0,35

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1.

- Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com a presença de síndrome de Sjögren nos pacientes com AR.

VARIÁVEIS	AR COM S. SJÖGREN (n = 11)	AR SEM S. SJÖGREN (n = 49)	VALOR DE P
Colesterol Total	167,2 ± 26,7	166,1 ± 23,6	0,87
Triglicerídios	92,8 ± 17,5	97,9 ± 18,6	0,27
HDL-C	44,8 ± 2,5	44,0 ± 3,1	0,30
LDL-C	105,3 ± 28,1	104,2 ± 23,6	0,87
LDL-C/HDL-C	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	0,78
CT/HDL-C	3,7 ± 0,6	3,8 ± 0,6	0,68
Lp (a)	24,7 ± 1,4	34,8 ± 3,3	0,13
Apo AI	167,4 ± 29,1	163,9 ± 32,1	0,66

Nota: Resultados expressos em médias ± DP (desvio padrão). AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1.

5.8 Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com as variáveis inflamatórias (VHS e PCR)

A apo AI foi a única variável do perfil lipídico analisado que mostrou correlação negativa significativa com a VHS nos pacientes com AR ativa (Tabela 19).

Tabela 19 - Correlação entre concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas e a VHS nos pacientes com AR inativa e ativa. A correlação foi analisada pelo teste de correlação de Pearson, s. “r” figura como coeficiente de correlação.

VARIÁVEIS	AR INATIVA (n = 26)	P	AR ATIVA (n = 34)	P
	r		r	
Colesterol Total	0,15	0,46	-0,07	0,69
Triglicerídios	0,12	0,56	-0,19	0,28
HDL-C	-0,18	0,37	-0,19	0,28
LDL-C	0,18	0,39	-0,07	0,97
LDL/HDL	0,23	0,26	-0,04	0,83
CT/HDL-C	0,23	0,25	0,02	0,99
Lp (a)	0,12	0,56	0,01	0,96
Apo AI	0,12	0,56	-0,34	0,04*

Nota: AR, artrite reumatóide; HDL-C lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1. * Diferença significativa ao nível de 5,0%.

Não foi encontrada correlação entre o perfil lipídico e a PCR nos subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa (Tabela 20).

e inativa. A correlação foi analisada pelo teste de correlação de Pearson, s. “r” figura como coeficiente de correlação.

VARIÁVEIS	AR INATIVA (n = 26)	P	AR ATIVA (n = 34)	P
	R		R	
Colesterol Total	0,03	0,89	-0,13	0,48
Triglicerídios	-0,01	0,95	-0,02	0,90
HDL-C	-0,09	0,65	-0,12	0,48
LDL-C	0,04	0,84	-0,16	0,36
LDL-C/HDL-C	0,07	0,74	-0,14	0,43
CT/HDL-C	0,07	0,75	-0,08	0,65
Lp (a)	-0,17	0,40	-0,05	0,80
Apo AI	0,25	0,23	-0,28	0,11

5.9 Perfil lipídico dos pacientes com AR relacionado com o uso de drogas anti-reumáticas

Os resultados do perfil lipídico do grupo de pacientes com artrite reumatóide segundo os esquemas de drogas anti-reumáticas utilizados, encontram-se na Tabela 21.

Tabela 21 – Concentrações de lipídios e lipoproteínas plasmáticas relacionadas com os esquemas terapêuticos anti-reumáticos em uso pelos subgrupos de pacientes com AR.

VARIÁVEIS	SUBGRUPO I AINH (n = 13)	SUBGRUPO II AINH+PRED+ MTX+CLOR (n = 35)	SUBGRUPO III PRED+MTX (n = 7)	SUBGRUPO IV PRED (n = 5)	P
Colesterol Total (mg/dl)	157,2 ± 22,9	172,2 ± 25,1	169,3 ± 29,8	150,0 ± 12,0	0,12
Triglicerídios (mg/dl)	95,3 ± 20,6	97,9 ± 19,4	88,0 ± 4,9	85,4 ± 3,2	0,35
HDL-C (mg/dl)	43,1 ± 2,3	44,3 ± 2,8	46,6 ± 2,1	45,8 ± 3,1	0,13
LDL-C (mg/dl)	95,0 ± 3,5	110,8 ± 26,1	105,7 ± 29,7	87,0 ± 12,1	0,11
LDL-C/HDL-C	2,2 ± 0,6	2,5 ± 0,6	2,3 ± 0,6	1,9 ± 0,3	0,11
CT/HDL-C	3,7 ± 0,6	3,9 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3,3 ± 0,4	0,11
Lp (a) (mg/dl)	28,4 ± 1,3	29,2 ± 2,1	32,0 ± 2,6	21,0 ± 1,3	0,89
Apo AI (mg/dl)	157,2 ± 31,1	169,3 ± 31,4	173,6 ± 28,1	153,0 ± 20,0	0,42

Nota: Resultados expressos em médias $\pm$ DP (desvio padrão). AINH, antiinflamatório não hormonal; MTX, metotexato; CLOR, cloroquina; PRED, prednisona; HDL-C, lipoproteína de alta densidade – colesterol; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade – colesterol; Lp(a), lipoproteína (a); apo AI, apolipoproteína A1.

Embora sem diferença estatisticamente significativa, com os dados do perfil lipídico dos subgrupos de pacientes com artrite reumatóide segundo os esquemas de drogas anti-reumáticas utilizados, destacam-se os seguintes resultados:

- Dentre os quatro esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes com AR, o subgrupo II que utilizava a combinação (AINH+PRED+MTX+CLOR) apresentou os valores médios de CT, TG, LDL-C, LDL-C/HDL-C e CT/HDL-C mais elevados do que os demais subgrupos.
- No subgrupo II que utilizava a combinação (AINH+PRED+MTX+CLOR) os valores médios de todas as variáveis do perfil lipídico foram mais elevados do que no subgrupo I que apenas fazia uso de AINH.
- O subgrupo IV que utilizava apenas PRED apresentou os menores valores médios do CT, TG, LDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/HDL, ApoA1 e Lp(a) em relação aos outros subgrupos.
- Os valores médios mais elevados da Apo AI e Lp (a) foram observados no subgrupo III que usava a associação (PRED+MTX), enquanto os valores mais baixos foram observados no subgrupo IV que utilizava apenas prednisona.
- Os valores médios mais baixos e mais elevados da HDL-C foram observados, respectivamente, nos grupos I (AINH) e III (PRED+MTX); enquanto os valores médios mais elevados e mais baixos da LDL-C foram observados, respectivamente, nos grupos II (AINH+PRED+MTX+CLOR) e IV (PRED).

- Os pacientes dos grupos III (PRED+MTX) apresentam valores médios da Lp(a) maior do que 30 mg/dl, ou seja. 32,0 mg/dl.

6 DISCUSSÃO

Na amostra dos pacientes com AR, comparados com controles normais, foi identificada uma alteração do perfil lipídico, caracterizada principalmente por hipocolesterolemia e hipotrigliceridemia. Vários outros estudos que examinaram o perfil lipídico de pacientes com AR comparados com controles, também identificaram uma dislipoproteinemia associada (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; LAZAREVIC *et al.*, 1992; SERIOLO *et al.*, 1995; PARK *et al.*, 1999). Contudo, Cisternas *et al.* (2002), recentemente, estudando a frequência de fatores de risco cardiovascular em uma coorte de pacientes chilenos com AR, não encontraram diferenças entre pacientes e controles no perfil lipídico ou Lp(a), ou para outros fatores de risco cardiovascular tradicionais, enquanto Dessein *et al.* (2001) encontraram dislipidemia em 70% (61/87) da população de pacientes com artrite inflamatória, incluindo portadores de AR.

Este estudo identificou níveis médios do CT, TG e LDL-C mais baixos no grupo de pacientes com AR do que no grupo de controles, com significância estatística. Similarmente ao que se achou, Wallberg-Jonsson *et al.* (1996) e Vottery *et al.* (2001) encontraram níveis médios de CT, TG e LDL-C mais baixos em pacientes com AR do que em controles; Lazarevic *et al.* (1992) encontraram reduções significativas do CT, LDL-C e HDL-C, comparados com controles normais; Frati *et al.* (1984) encontraram redução nos níveis dos TG e da apo B em pacientes com AR comparados com controles normais e Cisternas *et al.* (2002), recentemente, encontraram redução dos níveis médios de CT, TG e LDL-C em pacientes com AR quando comparados com controles normais, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Comprovando-se a contradição de resultados, Lakatos e

Hàrsàgyi (1988) encontraram CT e LDL-C mais elevados na AR, e PARK *et al.* (1999) observaram elevações, não significantes, do TG e LDL-C quando comparados com controles normais pareados para sexo e idade. Contudo, Magarò *et al.* (1991) e Hurt-Camejo *et al.* (2001), recentemente, não encontraram diferenças significativas entre os grupos de pacientes com AR e controles em relação aos níveis séricos de CT, TG e LDL-C.

Em muitos estudos clínicos e epidemiológicos o risco de doenças cardiovasculares tem sido reconhecido pela sua correlação direta com a concentração do CT e LDL-C e inversamente relacionado com os níveis da HDL-C (LAZAREVIC *et al.*, 1992; LEE *et al.*, 2000). Níveis médios elevados do CT (≥ 240 mg/dl) e LDL-C (> 160 mg/dl), ou reduzidos da HDL-C (< 40 mg/dl) não foram encontrados em nenhum dos grupos de pacientes com AR estudados.

Nesta pesquisa, observou-se que os níveis médios da HDL-C estavam bem próximos, entre os dois grupos (AR e controles normais), não apresentando diferença estatisticamente significativa. Resultados semelhantes, também, foram encontrados em outros estudos (MAGARÒ *et al.*, 1991; LEE *et al.*, 2000; HURT-CAMEJO *et al.*, 2001; VOTTERY *et al.*, 2001; CISTERNAS *et al.*, 2002). Outros pesquisadores encontraram redução da HDL-C na AR ativa (SVENSON *et al.*, 1987; LAKATOS e HÀRSÀGYI, 1988; RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; LAZAREVIC *et al.*, 1992; WALLBERG-JONSSON *et al.*, 1996; PARK *et al.*, 1999; DESSEIN *et al.*, 2002), que é um perfil desfavorável e preditor de risco para DAC.

Assim, as anormalidades do perfil lipídico encontradas neste estudo, caracterizadas por redução nos níveis médios do CT, LDL-C e TG, quando comparadas com controles normais, não podem explicar o aumento da mortalidade cardiovascular na AR.

As diretrizes do National Cholesterol Education Program (NCEP) recomendam, ainda, o uso das razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C como forma de avaliar o risco individual

de doenças cardiovasculares. Valores maiores do que 4 (cinco) e 3 (quatro), respectivamente, para as razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C são consideradas preditoras de risco cardiovascular (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP], 2002).

De acordo com essas recomendações, determinaram-se as razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C que estavam reduzidas na amostra de pacientes com AR quando comparadas com controles, com diferença estatística, ao nível da significância considerada. Esses dados são concordantes com os resultados de Cisterna *et al.* (2002), que apesar de não terem encontrado um perfil proaterogênico, nos pacientes com AR, a taxa média das razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C foram significativamente mais baixas nesses pacientes quando comparados com controles normais. Dados discordantes foram encontrados por Park *et al.* (1999) que observaram elevações das razões CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C em pacientes com AR que não recebiam drogas anti-reumáticas. Dessein *et al.* (2002) estudando 87 pacientes com artrite inflamatória, sendo 38 com AR, em atividade clínica que utilizavam AINH e/ou DMCD, encontraram elevação da razão CT/HDL-C, quando comparados com controles normais. Não se encontrou elevações das razões CT/HDL-C (>5) ou LDL-C/HDL-C (>4) nos diversos grupos de pacientes com AR estudados.

Lipoproteína (a) (Lp[a]) tem sido recentemente identificada como um fator de risco independente para DAC (DAHLEN *et al.*, 1996; DANESH *et al.*, 2000).

Neste estudo, os níveis médios da Lp (a) estavam mais elevados no grupo de pacientes com AR do que no grupo de controles, e também mais elevados no subgrupo de pacientes com AR ativa quando comparados com os pacientes que se encontravam fora de atividade, porém, sem diferenças significantes ao nível de 5,0. Níveis médios elevados (> 30 mg/dl) de Lp (a) foram observados em alguns dos subgrupos de pacientes reumatóides estudados: AR ativa, AR com doença tardia (>2 anos), AR soropositiva, AR sem síndrome de

Sjögren e AR em uso de PRED + MTX. Níveis elevados da Lp(a) (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; ASANUMA *et al.*, 1999; PARK *et al.*, 1999; LEE *et al.*, 2000) e uma correlação positiva com reagentes da fase aguda têm sido demonstrado em pacientes com AR ativa e doença tratada (RANTAPÄÄ-DAHLQVIST *et al.*, 1991; ASANUMA *et al.*, 1999). No estudo de Cisternas *et al.* (2002) os níveis de Lp (a) foram similares em pacientes com AR e controles, e nenhuma correlação com os níveis da PCR foi encontrada.

Encontrou-se níveis séricos reduzidos da apo AI nos pacientes com AR ativa em relação aos pacientes com AR inativa, com diferença significativa, ao nível da significância considerada. Níveis reduzidos da apo AI têm sido encontrado durante a resposta da resposta aguda em estudos animais (CABANA *et al.*, 1996).

Similares aos resultados deste estudo, alguns outros pesquisadores encontraram redução da apo AI em amostras de pacientes com AR ativa comparados com controles normais (MAGARÒ *et al.*, 1991; PARK *et al.*, 1999). Seriole *et al.* (1995) encontraram redução da apo AI em pacientes portadores de AR com positividade para o anticorpo anticardiolipina. Outros estudos não identificaram diferenças nos níveis de apo AI entre pacientes com AR e controles (HURT-CAMEJO *et al.*, 2001).

Não foram encontradas diferenças, estatisticamente significantes, nos níveis médios das variáveis do perfil lipídico (CT, TG, LDL-C, HDL-C, Lp(a) e razões LDL-C/HDL e CT/HDL-C) entre os subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa, exceto para a apo AI, já comentada anteriormente. Contudo, recentemente, Dessein *et al.* (2002) encontraram reduções séricas da LDL-C e HDL-C, especialmente em associação com a doença em atividade.

Neste estudo, os níveis da PCR, estavam significativamente mais elevados nos pacientes com AR do que em controles. Comprovando assim o “status” inflamatório da doença. Contudo não se encontrou correlação em nenhuma das variáveis do perfil lipídico

com a PCR. Similar ao resultado desta pesquisa. O estudo de Cisternas *et al.* (2002) encontrou níveis da PCR significativamente mais elevadas em pacientes do que em controles, e não houve correlação com os níveis de colesterol. Diferentemente do achado nesta investigação, alguns estudos encontraram uma correlação inversa das concentrações da PCR com apo AI e HDL-C (LORBER *et al.*, 1985; SVENSON *et al.*, 1987; WALLBERG-JONSSON *et al.*, 1996; PARK *et al.*, 1999). A apo AI foi a única variável do perfil lipídico que mostrou uma correlação inversa com a VHS no grupo de pacientes com AR ativa.

Não se sabe, exatamente, porque existe uma correlação entre inflamação e níveis lipídicos em pacientes com AR (Park *et al.*, 2002). Porém o grau de dislipoproteinemia da AR parece depender de três fatores básicos: atividade da doença, intensidade do processo auto-imune e tipo da terapêutica em uso (LAZAREVIC *et al.*, 1992).

Neste estudo houve limitações quanto à análise do perfil lipídico em relação à atividade da doença, uma vez que o método de estudo empregado (desenho do estudo) não permitiu controlar o efeito das drogas anti-reumáticas utilizadas pelos pacientes. Acredita-se que devido ao efeito da terapêutica, os níveis de algumas das variáveis do perfil lipídico possam ter sofrido alterações, reduzindo assim as diferenças que poderiam ter sido encontradas entre os pacientes com atividade inflamatória aumentada e diminuída.

Nesta investigação, não se encontrou correlação do IMC com as variáveis do perfil lipídico, seja no grupo de pacientes com AR e controles, como também nos subgrupos de pacientes com AR ativa e inativa. Exceto no grupo de pacientes com AR ativa, onde se observou correlação positiva entre o IMC e a HDL-C, com significância estatística.

Não se encontrou diferenças significantes entre nenhuma das variáveis do perfil lipídico nos subgrupos de pacientes com AR relacionados com tempo de diagnóstico, positividade do fator reumatóide, presença de nódulos reumatóide e síndrome de Sjögren.

Cisternas *et al.* (2002), também, não encontraram nenhuma diferença entre o perfil lipídico e a duração da doença, e as manifestações extra-articulares.

Embora, sem diferença estatisticamente significativa ao nível de 5,0%, alguns achados merecem destaque: nos pacientes reumatóides soropositivos os valores médios dos níveis séricos do CT, TG, LDL-C e Lp (a) estavam mais elevadas do que no subgrupo de pacientes soronegativos, sendo que para a diferença dos níveis médios da Lp(a) o valor de P estava próximo de 0,05; no subgrupo de pacientes reumatóides com nódulos subcutâneos os níveis médios correspondentes ao CT, TG e HDL-C estavam mais baixos do que no subgrupo de pacientes sem nódulos, enquanto os níveis médios da apo AI estavam mais elevados; no subgrupo de pacientes reumatóides com síndrome de Sjögren, os níveis médios do TG e da Lp(a) mostraram-se mais baixos do que no subgrupo de pacientes sem síndrome de Sjögren.

Neste estudo, também, houve limitações quanto à análise do efeito das drogas anti-reumáticas no perfil lipídico, uma vez que não se utilizou o desenho de estudo mais apropriado para se alcançar este objetivo, que poderia ser um estudo de coorte, ou um ensaio clínico randomizado, onde as dosagens das variáveis, do perfil lipídico, fossem realizadas antes e depois do emprego da terapêutica.

Para se analisar a influência da terapêutica anti-reumática no perfil lipídico desta amostra de pacientes com AR, considerou-se a medicação utilizada pelos pacientes nas 3 (três) últimas semanas que antecederam a entrevista, e assim subdividiu-se esses pacientes em quatro subgrupos conforme o esquema terapêutico em uso. Os resultados não apontam para nenhuma diferença estatisticamente significativa nos níveis das variáveis do perfil lipídico entre os quatro subgrupos de pacientes com AR, porém alguns achados merecem ser destacados: o subgrupo II que utilizava a associação (AINH+PREDNISONA+MTX+CLOR) apresentou os valores médios do CT, TG, LDL-C, e razões LDL-C/HDL-C e CT/HDL-C mais elevados do que os outros três subgrupos; o subgrupo IV que utilizava apenas prednisona

apresentou os menores valores médios das variáveis CT, TG, LDL-C, e razões LDL-C e CT/HDL-C, apo AI e Lp(a) em comparação com os demais subgrupos; e os valores médios de todas as variáveis do perfil lipídico estavam mais elevadas no subgrupo II que utilizava (AINH+PREDINISONA+MTX+CLOR) do que no subgrupo I que utilizava apenas AINH. Esses resultados mostram que o subgrupo de pacientes que utilizava o esquema com o maior número de drogas apresentou os níveis mais elevados das variáveis do perfil lipídico, possivelmente, devido ao melhor controle da doença nesse subgrupo, enquanto os outros dois subgrupos (I e IV) que utilizavam apenas uma droga, apresentaram a maioria (subgrupo IV que utilizava apenas prednisona) ou então todas (subgrupo I que utilizava AINH) as variáveis do perfil lipídico reduzidas em relação ao subgrupo II, caracterizando assim a hipolipoproteinemia própria da AR ativa, ou doença não controlada. Corroborando com a teoria que infere ao grau da inflamação um papel central no desenvolvimento da dislipoproteinemia da AR.

Apesar de estar bem estabelecido que a mortalidade cardiovascular está aumentada na AR, as razões para isso permanecem desconhecidas. Os resultados deste estudo não encontraram, no grupo de pacientes com AR, quando comparados com controles normais, um perfil lipídico desfavorável caracterizado por uma das seguintes alterações, elevações do CT e LDL-C e redução da HDL-C, logo esses fatores de risco tradicionais não explicariam o risco excessivo de DAC. Recomendações para identificar e tratar os fatores de risco para aterosclerose poderão ter profundas influências epidemiológicas nessa doença e investigações futuras deverão considerar e explorar não apenas fatores de risco tradicionais, mas também os novos marcadores de risco para DAC, como a Lp (a) que, neste estudo, mostrou-se elevada em alguns subgrupos de pacientes com AR.

7 CONCLUSÕES

- ↗ Os pacientes portadores de AR, acompanhados no serviço de reumatologia (ambulatório de Artrite Reumatóide) do Hospital Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, apresentam alterações do perfil lipídico, caracterizadas por reduções do CT, LDL-C, TG, razão LDL-C/HDL-C e razão CT/HDL-C, quando comparados com controles normais pareados para sexo, idade e IMC.
- ↗ Níveis médios elevados (> 30 mg/dl) da Lp(a) foram observados nos subgrupos de pacientes: AR ativa, AR com doença tardia (> 2 anos) e AR sem síndrome de Sjögren. Níveis médios reduzidos de apo AI foram observados no subgrupo de pacientes com AR ativa quando comparados com o subgrupo de pacientes com AR inativa. No subgrupo de pacientes com AR ativa, observou-se uma correlação positiva entre a HDL-C e o IMC, com significância estatística. Não houve influência da presença de nódulos subcutâneos no perfil lipídico dos pacientes com AR.
- ↗ Correlação negativa da apo AI com a VHS foi observada no subgrupo de pacientes com AR ativa. Níveis médios elevados (> 30 mg/dl) da Lp(a) foram observados no subgrupo de pacientes reumatóides soropositivos. Não houve influência da PCR no perfil lipídico dos pacientes com AR.
- ↗ Níveis médios elevados (> 30 mg/dl) de Lp(a) foram observados no subgrupo de pacientes reumatóides em uso de prednisona e metotrexato.

REFERÊNCIAS*

- A. C. R. Clinical Guidelins Committee: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 39, p. 713-722. 1996.
- AMENGUAL, O. et al. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. **Br. J. Rheumatol.**, v. 36, p. 964-968. 1997.
- ANDERSON, T. J. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Am. J. Cardiol.**, v. 75, p. 71B-4B. 1995.
- ANDERSON, R. J. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory features. In: KLIPPEL, J. H., WEYAND, C. M., WORTMANN, R. L. (eds). **Primer on the rheumatic diseases**. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation, p. 161-167. 1997.
- ANDONOPOULOS, P. A. et al. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 14, p. 1098-1103. 1987.
- ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 315-324. 1988.
- ASANUMA, Y. et al. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 42, p. 443-447. 1999.
- AUSTIN, M. A. et al. Low density lipoprotein in subclass patterns and risk of myocardial infarction. **JAMA**, v. 260, p. 1971-1979. 1988.
- AVOGARO, P. et al. Variations in apolipoproteins A1 and B100 during the course of myocardial infarction. **Eur. J. Cl. Invest.**, v. 8, p 121-129. 1978.
- BAER, A. N. et al. The pathogenesis of anaemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 19, p. 209-223. 1990.
- BAKKALOGLU, A. et al. Plasma lipids and lipoprotein in juvenile chronic arthritis. **Clin. Rheumatol.**, v. 15, p. 341-345. 1996.
- BEAUMONT, J. L. Auto-immune hyperlipidemia: An atherogenic metabolic disease of immune origin. **Rev. Eur. Études Clin.**, v. 15, p. 1037-1041. 1970.
- BEAUMONT, J. L.; BEUAMONT, R. L. Immunological aspects of atherosclerosis, in Paoletti R, Gotto AM (eds): **Atherosclerosis Reviews**. New York, NY, Raven, p. 133-146. 1987.
- BENSEN, W. G. et al. Remodelling the pyramid: the therapeutic target of rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 987-989. 1990.

* Referências bibliográficas digitadas de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002a.

BLACKBURN JR, W. D. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 9-13. Suppl. 41. 1994.

BOOTH, G. L.; WANG, X. L. Preventative health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. **Canadian Med. Assoc. J.** v. 163, p. 21-29. 2000.

BOTS, M. L. et al. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other site of the carotid artery. The Rotherdam Study. **Ann. Epidemiol.**, v. 6, p. 147-153. 1996.

BROOK, A.; CORBETT, M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 36, p. 71-73. 1977.

BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. **Ann. Rev. Biochem.**, v. 52, p. 223-261. 1983.

CABANA, V. G. et al. HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease. **J. Lipid. Res.**, v. 37, p. 2662-2674. 1996.

CALLAHAN, L. F. et al. Mortality in the rheumatic disease. **Arthritis Care Res.**, v. 8, p. 229-241. 1995.

CASTELLI, W. P. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. **Circulation.**, v. 55, p. 767-772. 1977.

CISTERNAS, M. et al. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 29, p. 1619-1622. 2002.

COHN, J. N. et al. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. **Am. J. Hypertens.**, v. 14, p. 2585-2605. 2001.

COLVIN, P. L.; PARKS, J. S. Metabolism of high density lipoprotein subfractions. **Curr. Op. Lipidol.**, v. 10, p. 309-314. 1999.

COOPER, A. D. Hepatic uptake of chylomicron remnants. **J. Lipid. Res.**, v. 38, p. 2173-2192. 1997.

CRIQUI, M. H.; GOLOMB, B. A. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. **Am. J. Med.**, v. 105, p. 484-575. 1998.

DAHLEN, G. H. et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. **Circulation**, v. 4, p. 759-765. 1996.

DANESH, J. et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. **Circulation**, v. 102, p. 1082-1085. 2000.

_____. Association of C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary disease: meta-analyses of prospective studies. **JAMA**, v. 279, p. 1477-1482. 1998.

DEL RINCÓN, I. et al.. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 2737-2745. 2001.

DENKE, M. A. et al. Excess body weight. Un under-recognized contributor to dyslipidemia in white american woman. **Arch. Intern. Med.**, v. 154, p. 401-410. 1994.

DESSEIN, H. P. et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 29, p. 462-466. 2002.

_____. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. **Arthritis Res.**, v. 4, p. 1186-1197. 2002a.

DESSEIN, P. H.; STANWIX, A. E.; MOOMAL, Z. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. **Rheumatology**, v. 40, p. 703-704. 2001.

DORNER, R. W. et al. Rheumatoid factors. **Clin. Chim. Acta**, v. 167, p. 1-21. 1987.

ERB, N.; KITAS, G. D. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate – treated rheumatoid arthritis patients. **Rheumatology**, v. 44, p. 715-716. 2001.

FELSON, D. T. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. **Arthritis Rheum.**, v. 36, p. 729-740. 1993.

FIELDING, C. J.; FIELDING, P. E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. **J. Lipid. Res.**, v. 36, p. 211-228. 1995.

FIRENSTEIN, G. S. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 3, p. 398-406. 1991.

FIRENSTEIN, G. S.; ZVAIFLER, N. J. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 768-773. 1990.

FRATI, E. et al. Determinazione dei livelli plasmatici delle apolipoproteine e del C-HDL in pazienti con artrietie reumatoide. **Boll. Soc. It. Biol. Sper.**, v. 60, p. 1791-1796. 1984.

FRUCHART, J. C. et al. **Human plasma lipoproteins: clinical biochemistry, principles, methods, applications.** Berlin, Walter De Gruyter, 1989.

FUCHS, H. A. et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the 2 years of disease. **J. Rheumatol.**, v. 16, p. 585-591. 1989.

GOLDBERG, I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. **J. Lipid. Res.**, v. 37, p. 693-707. 1996.

GOODSON, N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 14, p. 115-120. 2002.

HAAGSMA, C. J. et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 58, p. 79-84. 1999.

HAVEL, R. J.; KANE, J.P. Introduction: structure and metabolism of plasma lipoprotein. In: SCRIVER CR, BANDET AL, SLY WS, VALLE D (eds): **The metabolic and molecular basis of inherited disease**. New York: Mc Graw-Hill, p. 1841. 1995.

HARRIS, E. D. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 322, p. 1277-1289. 1990.

HARRIS, E. N. et al. Anti-phospholipid antibodies. **Clin. Rheum. Dis.**, v. 11, p. 591-609. 1985.

HAZES, M. W.; SILMAN, A. J. Review of UK data on the rheumatic disease – 2: rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 29, p. 310-312. 1990.

HELIÖVAARA, M. et al. Serum cholesterol and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of 52 800 men and women. **Br. J. Rheumatol.**, v. 35, p. 255-257. 1996.

HURT-CAMEJO, E. et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 2761-2767. 2001.

JONES, S. M. et al. Lipoprotein and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 59, p. 904-909. 2000.

KAARELA, K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. **Scand J. Rheumatol.**, 1985. Suppl. 57.

KLAUSEN, I. C. et al. Apolipoprotein (a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study. **Atherosclerosis.**, v. 132, p. 77-84. 1997.

KULLO, I. et al. Novel risk factors for atherosclerosis. **Mayo Clin. Proc.**, v. 75, p. 369-380. 2000.

KUMEDA, Y. et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 46, p. 1489-1497. 2002.

LAKATOS, J.; HÁRSÁGYI, A. Serum total, HDL, LDL, cholesterol and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. **Clin. Biochem.**, v. 21, p. 93-96. 1988.

LAURINDO, I. M. M. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 42, p. 355-361. 2002.

LAZAREVIC, M. B. et al. Antilipoprotein antibodies in rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 122, p. 385-391. 1993.

_____. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 22, p. 172-180. 1992.

LEE, Y. H. et al. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. **Clin. Rheumatol.**, v. 19, p. 324-325. 2000.

LIUZZO, G. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 101, p. 2883-2888. 2000.

_____. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. **Circulation**, v. 100, p. 2135-2139. 1999.

LONDON, M. G. et al. Serum cholesterol in rheumatic disease. **Br. Med. J.**, v. 34, p. 1380-1383. 1963.

LORBER, M. et al. Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol.**, v. 24, p. 250-255. 1985.

MACGREGOR, A. J.; SILMAN, A. J. Rheumatoid arthritis. Classification and epidemiology. In: KLIPPEL, J. H. Dieppe PA, editors. **Rheumatology**. 2nd ed London: Mosby, 5-2.1–5-2.6. 1998.

MAGARÒ, M. et al. Serum lipid pattern and apolipoprotein (A1 and B100) in active rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 50, p. 168-170. 1991.

MALLYA, R. K. et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentrations of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. **J. Rheumatol.**, v. 9, p. 224-228. 1982.

MANZI, S.; WASKO, M. C. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 59, p. 321-325. 2000.

MEYER, O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. **Joint Bone Spine**, v. 68, p. 564-575. 2001.

MIOSSEC, P. et al. Low levels of interleukin-4 and high levels of transforming growth factor beta in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 33, p. 1180-1187. 1990.

MOORE, T. L.; DORNER, R. W. Rheumatoid factors. **Clin. Biochem.**, v. 26, p. 75-84. 1993.

MUNRO, R. et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 56, p. 374-377. 1997.

MUSIEJ-NOWAKOWSKA, E. et al. Serum lipid concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. **Acta Univ. Carol. Med.**, v. 37, p. 46-49. 1991.

MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI, R. et al. Mortality in rheumatoid arthritis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 25, p. 193-202. 1995.

NOSEDA, R. et al. Auto-antikörper gegen lipoproteine und hypolipidämie bei seronegativer primär-chronischer Polyarthritis. **Schweiz Med. Wochenschr.**, v. 102, p. 969-981. 1972.

PACKARD, C. J. Understanding coronary heart disease as a consequence of defective regulation of apolipoprotein B metabolism. **Curr. Op. Lipidol**, v. 10, p. 237-244. 1999.

PANAYI, G. S. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: from molecules to the whole patients. **Br. J. Rheumatol.**, v. 32, p. 533-536. 1993.

PARK, Y. B. et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 26, p. 1701-1704. 1999.

_____. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. **Arthritis Rheum.**, v. 46, p. 1714-1719. 2002.

_____. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Am. J. Med.**, v. 113, p. 188-193. 2002a.

PASCERI, V. et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, p. 2165-2168. 2000.

PASCERI, V.; YEH, E. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. **Circulation**, v. 100, p. 2124-2126. 1999.

PERSSELIN, J. E. et al. Diagnosis of rheumatoid arthritis: medical and laboratory aspects. **Clin. Orthop.**, v. 265, p. 73-82. 1990.

PETRI, M. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. **Am. J. Med.**, v. 96, p. 254-259. 1996.

PINHEIRO, G. R. C. Fator reumatóide: crioglobulinas. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 35, p. 218-224. 1995.

PI-SUNYER, F.X. et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. **NIH publication.**, v. 98, p. 4083-4089, 1998.

PITZALIS et al. The preferential accumulation of helper-induce T lymphocytes in inflammatory lesions: evidence for regulation by selective endothelial and homotypic adhesion. **Eur. J. Immunol.**, v. 18, p. 1397-1404. 1988.

PUURUNEM, M. et al. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. **Arch. Intern. Med.**, v. 154, p. 2605-2609. 1994.

PYÖRALÄ, K. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. **Eur. Heart. J.**, v. 110, p. 121-161. 1994.

RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S. et al. Lipoprotein(a), lipids and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 50, p. 366-368. 1991.

REISEN, W.; NOSEDA, G. Antibodies against lipoproteins in man: occurrence and biological significance. **Klin Wochenschr**, v. 53, p. 353-561. 1975.

RIDKER, P. et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among post menopausal women. **JAMA**. v. 28, p. 1817-1821. 1999.

_____. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p. 973-979, 1997.

RIVKIN, E.; LAHITA, R. G. Isolation of cDNA clone with homology to apolipoprotein A1 using sera from an SLE patient. **Arthritis Rheum.**, v. 34, p. 151-162. 1991.

RÖSSNER, S.; LOFMARK, C. Dyslipoproteinemia in patients with active, chronic polyarthritis. A study on serum lipoproteins and triglyceride clearance (intravenous fat tolerance test). **Atherosclerosis**, v. 28, p. 41-52, 1997.

SAADI, S. et al. Endothelial cell activation by pore-forming structures: pivotal role for interleukin-1alpha. **Circulation**, v. 101, p.1867-1873. 2000.

SALONEN et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. **Lancet**, v. 339, p. 883-887. 1992.

SANTOS, W. S. et al. Valor diagnóstico do fator antiperinuclear e do anticorpo antiestrato córneo na artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 37, p. 251-259. 1997.

SANTOS, R. D.; MARANHÃO, R. C. Importância da lipoproteína (a) na aterosclerose. **Rev. Soc. Cardiol. do Estado de São Paulo**. v. 10, p. 723-727. 2000.

SANTOS, R. D. et al. III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS E DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** 2001; 77. Supl. III.

SCOTT, D. L. Long term outcome of treating rheumatoid arthritis: result after 20 years. **Lancet**, v. 1, p. 1108-1111. 1987.

SERIOLO, B. et al. Lipid profile and anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 13, p. 406-407. 1995.

SITUNAYAKE, R. D.; KITAS, G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 56, p. 341-342. 1997.

SMITH, C. A.; ARNETT, F. C. Epidemiologic aspects of rheumatoid arthritis. **Clin. Orthop.**, v. 265, p. 23-35. 1991.

SOBENIN, I. A. et al. Atherogenic modified LDL in diabetes. **Diabetes**, v. 45, p. 89-94. 1996.

STERN, M. P. et al. Adrenocortical steroid treatment of rheumatic disease: effects on lipid metabolism. **Arch. Intern. Med.**, v. 132, p. 97-101. 1973.

SVENSON, K. L. G. et al. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I - Relativity to inflammatory activity . **Arch. Intern. Med.**, v. 147, p. 1912-1916. 1987.

TALL, A. R. Plasma cholesteryl ester transfer protein. **J. Lipid. Res.**, v. 34, p. 1255-1274. 1993.

TEDGUI, A. Pathogénèse de l' athérosclérose. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), **Neurologie**, 2001.

THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM [NCEP]. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3421. 2002.

THOMPSON, S. G. et al. Hemostatic factor and risk of myocardial infarction on sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 332, p. 635-641. 1995.

TUGWELL, P. et al. Endpoints in rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 21, p. 2-8. 1994. Suppl. 42.

VAARALA, O. et al. Cross reaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, v. 341, p. 923-925. 1993.

VAN DER HEIJDE, D. M. F. M. et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. **J. Rheumatol.**, v. 20, p. 579-581. 1993.

_____. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 51, p.177-181. 1992.

VAN DOORNUM, S. et al. Accelerated Atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis ? **Arthritis Rheum.**, v. 46, p. 862-873. 2002.

_____. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two *in vivo* tests of vascular function. **Arthritis Rheum.**, v. 48, p. 72-80. 2003.

VOTTERY, R. et al. Lipid profile in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. **JAPI**, v. 49, p. 1188-1190. 2001.

WALLBERG-JONSSON, S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. **J. Rheumatol.**, v. 24, p. 445-451. 1997.

_____. Lipoprotein lipase in relation to inflammatory activity in rheumatoid arthritis. **J. Intern. Med.**, v. 240, p. 373-380. 1996.

WEINBLATT, M. E. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 42, p.1322-1328. 1999.

WEYAND, C. M. et al. The role of T cells in rheumatoid arthritis. **Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)**, v. 48, p. 429-435. 2000.

WILLIAMS, J. R. Rheumatoid factors: historical perspective, origins and possible role in disease. **J. Rheumatol.**, v. 19, p. 42-45. 1992. Suppl. 32.

WILSKIE, K. R.; HEALEY, L. A Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 4-7. 1990. Suppl. 25.

WOLFE, F. 50 years of antirheumatic therapy: the prognosis of rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 17, p. 24-32. 1990. Suppl. 22.

WOLFE, F et al. The mortality of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 37, p. 481-494. 1994.

WOLFE, F.; STRAUSS, W. L. Increased prevalence of cardiovascular and cerebrovascular disease in rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 43, p. 400. 2000.

WONG, M. et al. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. **Arthritis Rheum.**, v. 48, p. 81-89. 2003.

WOOD, D. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. **Atherosclerosis**, v. 140, p. 199-270. 1998.

ZVAIFLER, N. J. New perspectives on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Am. J. Med.**, v. 85, p. 12-17. 1988. Suppl. 4 A.

ANEXOS

ANEXO A - Critérios para classificação da artrite reumatóide de 1987*

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1 - Rigidez matinal	Rigidez matinal articular de pelo menos 1 hora de duração.
2 - Artrite de 3 ou mais grupos articulares	Edema ou derrame articular envolvendo simultaneamente pelo menos três grupos articulares, observada por médico. Os 14 grupos possíveis são: interfalangianas, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangianas (lados direito e esquerdo).
3 - Artrite de articulações de mãos	Artrite de articulações de punhos, metacarpofalangianas ou interfalangianas proximais.
4 - Artrite simétrica	Envolvimento bilateral, simultâneo, dos grupos articulares especificados no item 2.
5 - Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justaarticulares, observados por médico.
6 - Fator reumatóide	Fator reumatóide sérico detectado por qualquer método cujo resultado seja positivo em menos 5% dos indivíduos normais.
7 - Alterações radiológicas	Erosões ou osteopenia justaarticular observada em raios-x de mãos e punhos em incidência pósterio-anterior.

* Para classificação são necessários pelo menos 4 dos 7 critérios. Critérios de 1-4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas (ARNETT *et al.*, 1988)

ANEXO B - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário
Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão

Senhor Coordenador e demais membros do Comitê de ética em
Pesquisa do Hospital Universitário da UFMA

O Projeto de pesquisa "Perfil lipídico dos portadores de artrite reumatóide em um hospital universitário" apresentado como Projeto de Dissertação do Professor Aldifran Ferreira da Silva atende aos requisitos da resolução CNS 196/96, a qual estabelece Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos. O referido projeto foi encaminhado com a respectiva folha de rosto e a descrição detalhada, contendo introdução, revisão bibliográfica, objetivos geral e específicos, procedimentos metodológicos (desenho do estudo, área de estudo, população de estudo, critérios de inclusão e exclusão e técnica de amostragem, definição das variáveis, procedimentos de coleta de dados, plano de análise, cronograma de atividades) e referência bibliográfica. Conforme também determina a citada resolução, é apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Quanto à Introdução e Revisão Bibliográfica foram verificados alguns erros de digitação e formatação. Não consta o orçamento do projeto. Entretanto, acredita-se na viabilidade do mesmo, pois os exames laboratoriais serão realizados no laboratório de análises clínicas do HU – Unidade Presidente Dutra, que já realiza tais exames de rotina. Considerando que o Projeto de pesquisa em tela está de acordo com os padrões de um projeto de pesquisa científica e atende aos critérios da resolução CNS 196/96, somos de parecer favorável à sua aprovação.

São Luís (MA), 12 de setembro de 2002

Emyldia Rosa do Rêgo Barros Pires Leal Mesquita
Profa. Dra. Emyldia Rosa do Rêgo Barros Pires Leal Mesquita

Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Universitário da UFMA
aprovado em reunião de:

12/09/02

Prof.ª Nair Portela Silva Coutinho
Coordenadora de Ensino, Pesquisa e Extensão - HU/UFMA

Prof.ª Ms. Nair Portela S. Coutinho
Vice-Coordenadora do CEP

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Estudo Clínico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ULO DO PROJETO: Perfil Lipídico de pacientes com Artrite Reumatóide em um hospital universitário

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Aldifran Ferreira da Silva/CRM-MA 2167

ORIENTADORA: Ângela Luzia B.P. Duarte

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

A Artrite Reumatóide é uma doença reumática que causa inflamação e dor nas articulações, além de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, como a Aterosclerose que pode levar ao Infarto Agudo do Miocárdio (Ataque Cardíaco).

As doenças cardiovasculares e as manifestações da aterosclerose são as causas mais comuns de morte nestes pacientes.

Como as alterações das gorduras do sangue são as principais causas de Aterosclerose, a presente pesquisa pretende saber se os pacientes com Artrite Reumatóide apresentam alterações nas dosagens das gorduras do sangue.

Com esse trabalho pretendemos verificar se as doenças do coração dos portadores de artrite reumatóide estão relacionada às alterações das gorduras do sangue, e assim podermos tratar este problema e prevenir os ataques cardíacos. Por meio deste instrumento estou sendo informado(a), com detalhes, sobre o estudo acima e resolvi dele participar. Serei um(a) dos(a) pacientes participantes deste estudo.

Entendo que minha participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que eu receba o tratamento médico nesta instituição.

Na consulta inicial, responderei um questionário sobre dados de identificação, além de uma avaliação reumatológica (incluindo história clínica e exame físico geral). Além da consulta inicial será agendada a colheita de 5 a 8 ml de sangue (quantidade menor da que cabe em uma colher de sopa) em uma veia do braço, através de seringa e agulha esterilizadas e que depois do uso serão jogadas no lixo. Nesta amostra de sangue serão realizados os seguintes testes laboratoriais: Colesterol total, LDL-c, HDL-c, Triglicérides, VHS, PCR, Fator Reumatóide, apolipoproteína (a) e Lipoproteína (a).

O Prof. Aldifran Ferreira da Silva também me disse que a sensação de DOR durante o ato de colher o sangue na veia do braço varia de pessoa para pessoa. Outras pessoas podem “perder os sentidos” ou desmaiar quando vêm sangue. Outras pessoas ainda podem ter hematoma (ou “calombo de sangue”) no local da retirada do sangue do braço, devido ao sangue que sai da veia, mas esse problema é passageiro na grande maioria das pessoas que o tem e que podem ser mais rapidamente resolvido colocando compressas com água gelada de 4 a 6 vezes por dia.

Eu serei informado(a) de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertinente ao estudo. Estou ciente de que os médicos que estão conduzindo este estudo são capacitados e bem treinados, de forma a me oferecer os maiores benefícios possíveis.

Os resultados da pesquisa serão publicados em revista médica, mas o Dr. Aldifran Ferreira da Silva garantiu-me que jamais poderei ser identificado como participante desta pesquisa. Ou seja, os dados serão publicados na revista médica SEM constar o meu nome e o meu endereço.

Fui informado(a) que este estudo não envolve uso de medicamentos.

Como minha participação é voluntária, posso abandonar o estudo a qualquer momento sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de meus direitos nesta instituição.

Não receberei compensação financeira por eventuais injúrias que possam me ocorrer, mas não me privo de meus direitos legais agindo desta forma. Se eu tiver qualquer dúvida ou perguntas relativas a este ou aos meus direitos, no que diz respeito à minha participação, ou se houver algum

sintoma e/ou sinal associados à minha doença, deverei contatar ao Dr. Aldifran Ferreira da Silva, através dos números: (98) 3088-0929.

Eu concordo em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa, e, se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Declaro que li atentamente o documento em anexo “TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO” e aceito participar do estudo.

Nome do paciente/RG _____

Assinatura _____

Nome do Investigador/RG _____

Assinatura _____

Testemunhas:

Nome/RG _____

Nome/RG _____

ANEXO D - Questionário

AMBULATÓRIO DE ARTRITE REUMATÓIDE – UFMA

PROTOCOLO Nº []

PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.

Data: ____/____/____

I – IDENTIFICAÇÃO:

1 - Nome: _____ 2 - Registro: _____
 3 - Endereço: _____ 4 - Telefone: _____

II – DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS:

5 - Nascimento: ____/____/____ 6 - Idade: _____ 7 - Sexo: _____
 8 - Estado Civil: _____ 9 - Profissão: _____ 10 - Escolaridade: _____
 11 - Peso: _____ 12 - Altura: _____ 13 - IMC: _____
 14 - Pressão Arterial: _____x_____

III – DADOS CLÍNICOS:

15 - Diagnóstico de AR em (mês/ano): ____/____

16 - Critérios do ACR – 1987 Preenchidos (S/N):

- ☐ Rigidez matinal
- ☐ Artrite em 3 ou mais grupos de articulações
- ☐ Artrite de articulações de mãos
- ☐ Poliartrite simétrica
- ☐ Nódulo subcutâneo
- ☐ Fator reumatóide positivo
- ☐ Raios-X compatível

17 - Sinovite persistente de mãos: ☐ Sim ☐ Não

18 - Início dos sintomas (mês/ano): ____/____

Tempo de evolução: _____

19 - Manifestações Extra-articulares: (S/N)

- | | |
|---|--|
| ☐ Vasculite reumatóide | ☐ Nódulos reumatóides |
| ☐ Pleuropulmonares | ☐ Síndrome de Sjögren |
| ☐ Cardíaca | ☐ Ocular |

20- Doenças Associadas (S/N)

- | | |
|---|--|
| ☐ Diabetes Melito | ☐ Hipotireoidismo |
| ☐ Obesidade | ☐ Menopausa Precoce |
| ☐ Dislipidemia | ☐ Hepatopatia Crônica |
| ☐ Alcoolismo | ☐ Tabagismo |
| ☐ Insuficiência Renal | ☐ Síndrome Nefrótica |
| ☐ Hipertensão Arterial | ☐ Doença Cardiovascular |

IV – TRATAMENTO:

21- Drogas Anti-Reumáticas Utilizadas / Duração

AINH	()	
Corticóide Oral	()	
Antimalárico	()	
Sulfassalassina	()	
Ouro Oral	()	
Ouro IM	()	
D-penicilamina	()	
Metotrexato	()	
Outras:		

22 - Tratamento Atual (últimos 15 dias):.....

23 - Outras Drogas Utilizadas além dos Anti-reumáticos (S/N)

() Hipolipemiantes	() Antihipertensivos	() Anticoncepcionais
() Diuréticos	() Betabloqueadores	() Outras

V - AVALIAÇÃO ARTICULAR:

24 - Atividade Atual de Doença:

Número de articulações ativas (calor/edema ou derrame) ≥ 3	()
Número de articulações dolorosas ≥ 5	()
Rigidez matinal (minutos) > 30 min.	()
VHS ≥ 30 mm (1ª hora)	()
Dor (escala analógica de 10 cm) > 3	()
() Doença ativa (>3 critérios +)	
() Doença Inativa	

VI – AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

25 - Exames Laboratoriais:

Hemograma Completo	Fosfatase Alcalina
VHS (1ª hora)	AST/GOT
PCR	ALT/GPT
Glicemia	Gama GT
Uréia	T3 total
Creatinina	T4 total
HTSH	HDL-C
EAS	LDL-C
Lipoproteína Lp(a)	VLDL-C
Apolipoproteína A1	CT
TG	Índice de Castelli I
Colesterol total	Índice de Castelli II

ANEXO E - Planilhas de Coleta de Dados

Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com artrite reumatóide

Nº	PACIENTE S (INICIAIS)	IDADE (ANOS)	SEX O	IMC	SÍND. SJÖGRE N	NÓDUL O SUBCUT.	DOENÇ A ATIVA	EVOLUÇÃ O (ANOS)	FASE DA DOENÇ A	FR	VH S	PCR
1	MLPA	38	F	27,9	sim	não	sim	4	tardia	413,0	40	6,0
2	MHPF	60	F	23,7	não	sim	sim	3	tardia	841,0	102	38,4
3	AAS	29	F	27,9	sim	não	não	10	tardia	430,0	50	5,5
4	MAS	57	F	19,2	sim	sim	não	22	tardia	588,0	50	3,6
5	MCSB	45	F	25,5	sim	não	sim	8	tardia	288,0	56	42,3
6	MJTO	44	F	19,7	sim	sim	não	14	tardia	170,0	12	3,9
7	GJB	54	F	23,9	sim	não	sim	10	tardia	94,8	68	30,3
8	IMMM	50	F	20,2	não	não	não	10	tardia	32,5	18	4,5
9	MJCS	39	F	19,3	sim	não	não	2	precoces	23,2	64	3,0
10	MCS	33	F	26,9	sim	não	não	7	tardia	25,6	46	3,8
11	MGRF	44	F	29,5	não	sim	sim	3	tardia	97,4	58	3,6
12	MTS	55	F	19,1	sim	não	sim	15	tardia	381,0	119	102,5
13	MLSC	38	F	28,5	não	não	sim	1	precoces	52,8	95	40,5
14	MMM	32	F	25,9	não	não	sim	1	precoces	64,2	71	12,1
15	MAL	33	F	23,8	não	não	sim	3	tardia	86,0	119	87,0
16	DMP	46	F	28,4	sim	não	sim	4	tardia	64,0	25	3,9
17	LNBP	34	F	21,2	não	não	sim	2	precoces	128,0	108	65,0
18	MSS	56	F	22,8	sim	não	não	15	tardia	32,0	25	3,2
19	MJLR	61	F	24,5	não	não	sim	1	precoces	128,0	97	21,0
20	LNR	61	M	21,6	sim	não	não	5	tardia	25,0	8	3,3
21	ESF	62	F	17,5	sim	não	sim	6	tardia	256,0	98	79,0
22	MIB	64	F	16,7	não	não	sim	22	tardia	512,0	125	57,0
23	MHS	41	F	23,2	não	sim	sim	3	tardia	128,0	120	37,0
24	ARD	43	F	29,7	sim	não	sim	13	tardia	105,0	54	30,0
25	RMV	30	F	23,0	não	sim	não	3	tardia	64,2	35	5,0
26	ENO	47	F	21,	sim	sim	não	22	tardia	64,0	12	7,0

6				2								
2	ICL	65	M	27,	não	não	não	5	tardia	128,	20	10,0
7				6						0		
2	EHS	56	F	20,	não	sim	sim	12	tardia	64,0	45	9,0
8				6								
2	MRDP	49	F	22,	sim	não	não	3	tardia	64,0	27	11,8
9				0								
3	MGPR	50	F	28,	não	não	não	20	tardia	34,2	22	2,6
0				1								
3	MRSF	60	F	23,	sim	não	sim	3	tardia	32,1	31	2,8
1				7								
3	MLSM	47	F	21,	não	sim	não	14	tardia	64,0	30	27,3
2				3								
3	GBL	35	F	22,	sim	sim	não	14	tardia	64,0	30	1,0
3				3								
3	MBS	50	F	23,	sim	não	não	14	tardia	32,0	15	1,3
4				6								
3	AASO	57	F	22,	sim	sim	sim	10	tardia	64,0	78	88,7
5				9								
3	ILC	41	F	20,	não	não	não	4	tardia	32,0	40	22,3
6				3								
3	ZOSS	67	F	21,	sim	não	sim	10	tardia	128,	70	3,2
7				7						0		
3	VCS	74	M	19,	não	não	sim	5	tardia	128,	101	44,7
8				7						0		
3	IPS	48	F	28,	não	não	sim	8	tardia	48,0	54	14,2
9				7								
4	MCSF	61	F	22,	sim	não	sim	12	tardia	32,0	51	14,8
0				4								
4	ZSC	33	F	23,	não	não	sim	2	precoce	32,0	41	14,0
1				7								
4	MDS	53	F	28,	não	não	não	1	precoce	32,0	8	1,1
2				4								
4	MJAF	52	F	25,	sim	não	sim	3	tardia	29,0	80	1,1
3				4								
4	AFS	40	F	23,	sim	não	sim	3	tardia	32,0	58	27,3
4				8								
4	ABS	56	F	25,	sim	não	sim	15	tardia	15,0	100	9,2
5				0								
4	MTPR	43	F	23,	sim	não	não	10	tardia	14,0	23	3,5
6				5								
4	NMAC	50	F	19,	não	não	sim	3	tardia	14,4	70	14,4
7				0								
4	MCSG	61	F	19,	sim	não	não	15	tardia	14,0	86	3,6
8				5								
4	MSCB	44	F	20,	não	não	sim	3	tardia	16,0	51	45,0
9				0								
5	MSFC	27	F	26,	não	não	sim	8	tardia	12,0	39	3,1
0				7								

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	IDADE (ANOS)	SEXO	IMC	SÍND. SJÖGREN	NÓDULO SUBCUT.	DOENÇA ATIVA	EVOLUÇÃO (ANOS)	FASE DA DOENÇA	FR	VHS	PCR
51	MLVS	43	F	29,3	não	não	não	3	tardia	12,0	44	3,3
52	JOA	48	F	28,3	não	não	não	5	tardia	16,0	13	18,0
53	FSC	39	F	23,6	não	não	sim	3	tardia	15,0	30	12,2
54	MJS	42	F	21,0	não	não	sim	13	tardia	12,0	40	3,7
55	MISB	47	F	24,3	não	não	não	1	precoces	16,0	6	3,6
56	MCT	30	F	17,3	não	não	sim	7	tardia	15,0	56	3,2
57	MPS	36	F	23,1	não	não	não	1	precoces	16,0	9	3,9
58	TVF	59	F	22,8	não	não	não	7	tardia	13,0	57	19,0
59	FJS	39	F	27,4	não	não	não	3	tardia	16,0	20	3,8
60	RCR	56	M	21,8	não	não	sim	3	tardia	14,6	15	4,6

Terapêutica utilizada pelos pacientes com artrite reumatóide

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	TERAPÊUTICA
1	MLPA	PREDNISONA+METOTREXATE
2	MHPF	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
3	AAS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
4	MAS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
5	MCSB	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
6	MJTO	PREDNISONA
7	GJB	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
8	IMMM	PREDNISONA+METOTREXATE
9	MJCS	PREDNISONA
10	MCS	PREDNISONA+METOTREXATE
11	MGRF	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
12	MTS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
13	MLSC	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
14	MMM	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
15	MAL	AINH
16	DMP	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
17	LNBP	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
18	MSS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
19	MJLR	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
20	LNR	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
21	ESF	AINH
22	MIB	PREDNISONA+METOTREXATE
23	MHS	AINH
24	ARD	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
25	RMV	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
26	ENO	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
27	ICL	PREDNISONA
28	EHS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
29	MRDP	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
30	MGPR	AINH
31	MRSF	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
32	MLSM	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
33	GBL	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
34	MBS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
35	AASO	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
36	ILC	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
37	ZOSS	PREDNISONA
38	VCS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
39	IPS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
40	MCSF	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
41	ZSC	AINH
42	MDS	AINH
43	MJAF	AINH
44	AFS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
45	ABS	AINH
46	MTPR	PREDNISONA
47	NMAC	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
48	MCSG	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
49	MSCB	AINH
50	MSFC	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	TERAPÊUTICA
51	MLVS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
52	JOA	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
53	FSC	PREDNISONA+METOTREXATE
54	MJS	AINH+PREDNISONA+METOTREXATE+CLOROQUINA
55	MISB	PREDNISONA+METOTREXATE
56	MCT	PREDNISONA+METOTREXATE
57	MPS	AINH
58	TVF	AINH
59	FJS	AINH
60	RCR	AINH

Resultado do perfil lipídico dos pacientes com artrite reumatóide

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	Lp(a)	Apo AI	HDL	LDL	CT	TG	CT/HDL	LDL/HDL
1	MLPA	28	146	48	56	121	86	2,52	1,17
2	MHPF	26	141	46	95	158	86	3,43	2,07
3	AAS	23	211	41	91	150	88	3,66	2,22
4	MAS	27	208	40	130	189	93	4,72	3,25
5	MCSB	11	191	48	83	147	81	3,06	1,73
6	MJTO	43	149	45	81	144	88	3,20	1,80
7	GJB	22	134	42	92	151	87	3,60	2,19
8	IMMM	10	177	48	111	176	83	3,67	2,31
9	MJCS	10	152	44	79	139	81	3,16	1,80
10	MCS	48	217	48	136	199	97	4,15	2,83
11	MGRF	17	203	51	181	198	105	3,88	3,55
12	MTS	12	125	41	107	166	88	4,05	2,61
13	MLSC	25	169	45	137	198	80	4,40	3,04
14	MMM	11	125	46	103	169	100	3,67	2,24
15	MAL	15	133	43	75	135	86	3,14	1,74
16	DMP	14	201	46	118	187	116	4,07	2,57
17	LNBP	26	166	44	74	136	88	3,09	1,68
18	MSS	34	132	42	124	196	148	4,67	2,95
19	MJLR	17	148	44	84	146	89	3,32	1,91
20	LNR	25	158	43	102	164	96	3,81	2,37
21	ESF	55	147	41	115	185	143	4,51	2,80
22	MIB	78	166	47	129	193	86	4,11	2,74
23	MHS	72	149	45	73	134	81	2,98	1,62
24	ARD	79	207	46	134	207	137	4,50	2,91
25	RMV	18	159	46	88	152	89	3,30	1,91
26	ENO	21	168	48	91	156	84	3,25	1,90
27	ICL	12	139	49	98	164	85	3,35	2,00
28	EHS	44	215	43	114	187	148	4,35	2,65
29	MRDP	27	217	46	128	196	112	4,26	2,78
30	MGPR	10	188	42	90	148	82	3,52	2,14
31	MRSF	159	162	40	117	174	87	4,35	2,93
32	MLSM	15	195	40	92	148	81	3,70	2,30
33	GBL	33	191	48	131	197	91	4,10	2,73
34	MBS	19	181	41	88	147	89	3,59	2,15
35	AASO	12	131	43	84	144	86	3,35	1,95
36	ILC	25	208	44	152	214	90	4,86	3,45
37	ZOSS	12	138	42	102	162	89	3,86	2,43
38	VCS	81	125	43	128	190	93	4,42	2,98
39	IPS	21	171	46	167	230	149	5,00	3,63
40	MCSF	83	120	47	75	144	108	3,06	1,60
41	ZSC	28	200	46	113	199	85	4,33	2,46
42	MDS	23	147	44	117	178	83	4,05	2,66
43	MJAF	48	120	40	95	160	107	4,00	2,38
44	AFS	25	148	46	98	146	98	3,17	2,13
45	ABS	12	132	39	150	180	84	4,62	3,85
46	MTPR	28	187	49	75	141	84	2,88	1,53
47	NMAC	10	208	40	87	143	81	3,58	2,17
48	MCSG	29	151	44	131	194	96	4,41	2,98
49	MSCB	10	124	46	85	157	131	3,41	1,85
50	MSFC	12	159	46	81	143	82	3,11	1,76

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	Lp(a)	Apo AI	HDL	LDL	CT	TG	CT/HDL	LDL/HDL
51	MLVS	21	139	46	129	194	97	4,22	2,80
52	JOA	14	150	47	110	175	90	3,72	2,34
53	FSC	22	159	42	86	146	88	3,48	2,05
54	MJS	18	207	41	131	190	90	4,63	3,20
55	MISB	23	205	46	132	196	92	4,26	2,87
56	MCT	15	145	47	90	154	84	3,28	1,91
57	MPS	28	176	45	92	155	89	3,44	2,04
58	TVF	27	202	44	76	141	106	3,20	1,73
59	FJS	11	198	41	63	120	82	2,93	1,54
60	RCR	30	128	44	91	151	80	3,43	2,07

Características clínicas e laboratoriais dos controles

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	IDADE (ANOS)	SEXO	IMC	FR	VHS	PCR
61	CRJDS	38	F	28,1	10,0	4	3,0
62	JRM	60	F	23,6	14,0	10	1,8
63	KRJS	29	F	27,5	16,0	25	1,0
64	CMPF	57	F	20,0	12,0	25	1,6
65	DMC	45	F	24,7	18,0	6	1,0
66	MCCF	44	F	19,9	12,0	22	1,1
67	NBS	54	F	23,5	16,0	20	3,7
68	MFSS	50	F	21,0	16,0	7	4,0
69	MLS	39	F	19,0	18,0	15	1,0
70	ACL	33	F	27,0	16,0	9	3,0
71	JFF	44	F	30,2	12,0	3	1,0
72	ACPL	55	F	19,3	12,0	20	2,7
73	MFRS	38	F	28,0	16,0	25	1,0
74	BRMC	32	F	25,0	14,0	10	1,0
75	ASP	33	F	24,0	11,0	20	2,7
76	MSPS	46	F	29,0	14,0	13	3,0
77	LSB	34	F	21,0	14,0	18	1,5
78	ABS	56	F	22,5	10,0	20	1,0
79	MGDQC	61	F	24,0	9,0	22	1,0
80	AVD	61	M	21,2	14,0	7	1,0
81	MDC	62	F	17,2	15,0	18	1,6
82	RCG	64	F	16,5	12,0	25	1,0
83	CRS	41	F	23,0	18,0	20	1,5
84	MLDR	43	F	23,2	16,0	22	1,2
85	ALA	30	F	29,0	14,0	20	1,5
86	MFCG	47	F	23,0	14,0	25	3,5
87	ESM	65	M	20,9	16,0	10	2,4
88	AMC	56	F	22,0	16,0	20	3,4
89	GFV	49	F	27,2	14,0	16	1,9
90	ESM	50	F	20,0	13,0	22	3,5
91	VPS	60	F	23,0	18,5	20	1,5
92	MRJ	47	F	29,7	16,0	15	3,6
93	JSB	35	F	23,0	14,0	18	2,4
94	DCL	50	F	21,2	12,0	10	4,0
95	MSS	57	F	22,0	18,0	9	1,0
96	AMFAP	41	F	23,8	15,0	25	3,5
97	JVM	67	F	22,5	16,0	18	1,0
98	ACA	74	M	20,0	16,0	20	3,6
99	GMGA	48	F	21,3	19,0	28	2,4
100	JRD	61	F	19,5	18,0	20	3,4
101	ZRD	56	F	28,8	16,0	20	3,2
102	RPM	43	F	22,3	18,0	25	4,0
103	ZAM	50	F	25,3	16,0	12	1,0
104	RGCS	61	F	23,0	16,0	28	1,2
105	MAT	44	F	19,3	12,0	25	4,0
106	MJGO	27	F	20,0	12,0	25	1,0

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	IDADE (ANOS)	SEXO	IMC	FR	VHS	PCR
107	CMGB	43	F	20,3	12,0	20	1,0
108	AAB	48	F	26,5	14,0	15	1,0
109	JFV	39	F	29,0	12,0	25	1,0
110	AMNC	42	F	28,0	14,0	25	4,0
111	JFV	47	F	23,9	18,0	18	3,2
112	LS	30	F	21,3	11,0	25	1,0
113	RNM	36	F	24,5	15,0	28	1,0
114	ZPSS	59	F	17,5	12,0	20	1,0
115	MSFV	39	F	23,2	12,0	20	1,0
116	HMS	56	F	23,5	14,0	25	1,0
117	RCD	40	F	24,0	18,0	16	1,0
118	IML	33	F	27,8	12,0	10	1,0
119	CCS	53	F	26,0	14,0	14	1,0
120	AMSL	52	F	24,0	11,0	18	1,0

Resultado do perfil lipídico dos controles

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	Lp(a)	Apo AI	HDL	LDL	CT	TG	CT/HDL	LDL/HDL
61	CRJDS	10	208	45	100	162	85	3,60	2,22
62	JRM	20	184	45	155	217	155	4,82	3,44
63	KRJS	15	131	43	70	131	88	3,05	1,63
64	CMPF	10	134	43	162	216	155	5,02	3,77
65	DMC	15	130	46	145	217	132	4,72	3,15
66	MCCF	13	159	44	137	216	177	4,91	3,11
67	NBS	59	118	44	155	221	146	5,02	3,52
68	MFSS	28	203	45	84	153	122	3,40	1,87
69	MLS	26	200	44	145	216	146	4,91	3,30
70	ACL	19	154	42	96	154	81	3,67	2,29
71	JFF	33	176	39	106	168	114	4,31	2,72
72	ACPL	24	188	43	162	217	120	5,05	3,77
73	MFRS	36	158	45	82	144	86	3,20	1,82
74	BRMC	16	173	47	107	171	86	3,64	2,28
75	ASP	11	159	39	84	196	184	5,03	2,15
76	MSPS	10	208	46	112	177	95	3,85	2,43
77	LSB	32	186	39	137	184	180	4,72	3,51
78	ABS	20	222	41	145	220	155	5,37	3,54
79	MGDQC	10	117	48	107	172	85	3,58	2,23
80	AVD	17	121	44	74	135	87	3,07	1,68
81	MDC	26	154	47	128	216	132	4,60	2,72
82	RCG	88	158	41	118	184	123	4,49	2,88
83	CRS	28	208	39	100	220	88	5,64	2,56
84	MLDR	11	206	39	137	221	189	5,67	3,51
85	ALA	10	152	47	65	129	84	2,74	1,38
86	MFCG	10	123	39	134	210	184	5,38	3,44
87	ESM	32	186	44	82	130	85	2,95	1,86
88	AMC	24	121	47	128	202	124	4,30	2,72
89	GFV	32	143	40	142	119	183	2,98	3,55
90	ESM	37	143	42	156	228	152	5,43	3,71
91	VPS	16	124	42	90	155	116	3,69	2,14
92	MRJ	26	148	44	119	184	123	4,18	2,70
93	JSB	26	124	48	149	190	130	3,96	3,10
94	DCL	15	208	44	139	225	190	5,11	3,16
95	MSS	30	121	43	121	145	113	3,37	2,81
96	AMFAP	10	199	39	85	169	198	4,33	2,18
97	JVM	17	132	50	122	191	95	3,82	2,44
98	ACA	15	145	46	99	185	115	4,02	2,15
99	GMGA	20	142	42	125	211	198	5,02	2,98
100	JRD	28	200	44	112	134	110	3,05	2,55
101	ZRD	48	142	38	92	156	108	4,11	2,42
102	RPM	54	127	48	103	170	95	3,54	2,15
103	ZAM	24	121	40	86	146	99	3,65	2,15
104	RGCS	32	132	45	201	230	117	5,11	4,47
105	MAT	12	151	44	77	137	81	3,11	1,75
106	MJGO	26	116	49	208	204	134	4,16	4,24
107	CMGB	27	145	47	99	172	131	3,66	2,11

Nº	PACIENTES (INICIAIS)	Lp(a)	Apo AI	HDL	LDL	CT	TG	CT/HDL	LDL/HDL
108	AAB	39	142	43	121	185	107	4,30	2,81
109	JFV	18	122	43	119	185	116	4,30	2,80
110	AMNC	10	175	48	166	231	84	4,81	3,46
111	JFV	18	186	36	108	158	98	4,39	3,00
112	LS	15	125	43	86	168	113	3,91	2,00
113	RNM	20	168	46	108	189	145	4,60	2,35
114	ZPSS	21	126	44	94	185	185	4,20	2,14
115	MSFV	14	132	44	156	200	108	4,50	3,50
116	HMS	36	131	48	88	162	180	3,38	1,83
117	RCD	10	123	44	155	135	89	3,07	3,52
118	IML	35	152	47	162	216	95	4,60	3,45
119	CCS	28	202	39	155	220	122	5,64	3,97
120	AMSL	46	159	42	88	217	132	5,17	2,10