

Perfil clínico e epidemiológico e comorbidades dos pacientes com artrite reumatoide atendidos no centro de especialidades médicas do centro universitário do Pará

Clinical and epidemiological and comorbidities of patients with rheumatoid arthritis assisted at the medical specialties center of Centro Universitário do Pará

Andrea Alexandra Narro Ayin¹, Rafaela Seixa Pinho¹, Roberta Vilela Lopes Koyama²

RESUMO

Objetivos: Descrever as características clínico e epidemiológicas e a prevalência das comorbidades que acometem os pacientes com AR atendidos no ambulatório de reumatologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC). **Métodos:** Estudo descritivo, observacional e retrospectivo realizado por meio da coleta de dados de prontuários médicos, no período de janeiro a novembro de 2020, de pacientes com artrite reumatoide, atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa no período de 2012 a 2020. **Resultados:** Foram analisados 122 prontuários. A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (88,52%). A raça predominante foi a não branca (90,88%) e a idade média dos participantes foi 54,09 anos (DP± 11,33). A maioria dos pacientes apresentavam fator reumatoide positivo (56,55%). O tempo médio de doença foi de 9,7 anos (±8,57). As principais comorbidades não infecciosas encontradas foram: hipertensão arterial (40,16%), osteoporose (23,77%), dislipidemia (19,67%), diabetes (12,29%), obesidade (8,19%), depressão (4,09%), neoplasias (2,45%) e osteopenia (1,63%). Os medicamentos utilizados foram metotrexato (59,83%), prednisona (55,73%), leflunomida (36,06%), tocilizumabe (7,37%), anti-TNF (7,37%), anti-inflamatórios não hormonais (6,55%), tofacitinibe (2,45%), abatacepte (2,45%) e rituximabe (0%). **Conclusão:** As principais comorbidades que atingiram estes pacientes foram a hipertensão, osteoporose e dislipidemia. Assim, verifica-se a necessidade do controle de fatores de risco modificáveis dessas comorbidades assim como prezar pelo uso de doses baixas e pelo menor tempo possível, a fim de, apenas enquanto as drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs) não estão fazendo efeito, reduzir a prevalência dessas comorbidades nestes pacientes.

Descritores: Artrite reumatoide/diagnóstico; Artrite reumatoide/epidemiologia; Artrite reumatoide/tratamento farmacológico; Antirreumáticos/uso terapêutico; Comorbidade

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical and epidemiological characteristics and the prevalence of the main non – infectious comorbidities that affect patients with AR treated at the rheumatology outpatient clinic of the Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC). **Methods:** This is a descriptive, observational and retrospective study carried out by collecting data from medical records, from January to November 2020, of patients with rheumatoid arthritis, treated at Centro de Especialidades Médicas from 2012 to 2020. **Results:** In total, 122 medical records were analyzed, most of which corresponded to female patients (88.52%). The predominant race was non-white (90.88%) and the mean age of the participants was 54.09 years, with a standard deviation of 11.33 years. Regarding the rheumatoid factor, most of the sample is positive (56.55%). The mean disease duration was 9.7 years, with a standard deviation of 8.57 years. The main non-infectious comorbidities found were: arterial hypertension (40.16%), osteoporosis (23.77%), dyslipidemia (19.67%), diabetes (12.29%), obesity (8.19%) depression (4.09%), neoplasms (2.45%) and osteopenia (1.63%). The drugs used were methotrexate (59.83%), prednisone (55.73%), leflunomide (36.06%), tocilizumab (7.37%), anti-TNF (7.37%), non-steroidal anti-inflammatories. hormonal agents (6.55%), tofacitinib (2.45%), abatacept (2.45%) and rituximab (0%). **Conclusion:** The main comorbidities that affected these patients were hypertension, osteoporosis and dyslipidemia; and the most used drugs were prednisone, methotrexate and leflunomide, which are also related to the emergence of these pathologies. Thus, there is a need to encourage the practice of physical activity, as well as to value the use of low doses of corticosteroids, only while disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are ineffective, in order to reduce the prevalence of these Comorbidities in these patients.

Keywords: Arthritis, rheumatoid/diagnosis; Arthritis, rheumatoid/epidemiology; Arthritis, rheumatoid/drug therapy; Anti-rheumatic agents/therapeutic use; Comorbidity

¹ Discente de Medicina. Centro Universitário do Pará (CESUPA). Belém (PA)

² Docente de Medicina. Centro Universitário do Pará (CESUPA). Belém (PA)

Autor correspondente: Andrea Alexandra Narro Ayin. E-mail: andreaayin@hotmail.com

Comite de ética e pesquisa: O trabalho foi na aprovado na CESUPA com o número de parecer 4.371.356.

INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de origem ainda desconhecida, que afeta as articulações simetricamente. ⁽¹⁾ Acomete 0,5 a 1% da população mundial, sendo mais prevalente nas mulheres que nos homens, na proporção de 3:1, respectivamente. No Brasil, os estudos existentes demonstram uma prevalência de 1% na população, ocorrendo principalmente em mulheres de 20 a 60 anos, sem distinções de grupos étnicos. ⁽²⁾

A causa da AR ainda é desconhecida, entretanto, os estudos tem demonstrado uma predisposição genética associado a fatores ambientais. Dentre os fatores associados a genética é importante destacar as modificações epigenéticas, os polimorfismos genéticos influenciados pela apresentação de antígenos (como genes HLAB1*01/04), a função dos linfócitos T e B, a produção de citocinas e transdução de sinal que se segue a ativação das células auto-imunes. Enquanto, os fatores ambientais mais descritos foram o tabagismo, a obesidade, bem como a infecção por alguns patógenos como *Porphyromonas gingivalis*. Além disso, a lesão da sinóvia e a hiperplasia dos fibroblastos podem contribuir com o estabelecimento da AR, funcionando como um gatilho de condições inflamatórias. De um modo geral, esses processos podem levar a uma modificação nos autoantígenos (principalmente pela citrulinização) que gera neoepítomos por perda de carga superficial e um aumento de susceptibilidade a degradação proteolítica. ⁽³⁾

A patogênese da inflamação observada na AR é induzida por células Th1 ou células Th17 iniciadas nos linfonodos ou localmente através das células apresentadoras de antígenos (APCs) que apresentam peptídeos derivados de antígenos. Na articulação comprometida, as células T autorreativas ativadas, subsequentemente, ativa macrófagos e fibroblastos através a secreção dos mediadores pró-inflamatórios; TNF-alfa, IL-17, IFN-gama e o receptor ativador do fator do ligante KB (RANK-L). Os macrófagos ativados, por sua vez, secretam uma grande quantidade de citocinas pro inflamatórias; o TNF-alfa, IL-1 beta e IL-6 que promovem o estabelecimento e a manutenção do processo inflamatório na sinóvia. As células T ativadas também auxiliam as células B autoreativas, resultando na produção de auto-anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPAs) e fator reumatoide (FR). Esses autoanticorpos direcionam ainda mais a inflamação através da ativação macrófágica e ativação da cascata do complemento. ⁽³⁾

Além disso, o ligante do RANK-L produzido por fibroblastos ativados promove a diferenciação de osteoclastos a partir de macrófagos. Juntamente com as

matrix metaloproteinases (MMPs) derivadas dos fibroblastos, osteoclastos e anticorpos, ativam a inflamação mediada por neutrófilos que é responsável pela destruição da cartilagem e erosão óssea. ⁽³⁾

O quadro clínico da AR decorre da inflamação, que acomete principalmente o sistema musculoesquelético, ocasionando poliartrite crônica simétrica, principalmente nas pequenas articulações como os punhos, as metacarpofalângicas e interfalângicas proximais. A característica da apresentação clínica é o acometimento insidioso e intermitente, com períodos de remissão e atividade. As queixas mais frequentes são dor, inchaço e rigidez articular nas articulações acometidas, podendo estar acompanhado de fadiga, mal-estar, anorexia e mialgia. ⁽⁴⁾

O diagnóstico da artrite reumatoide é baseado nos sintomas dos pacientes, nos achados do exame físico pelo médico, nos fatores de risco, antecedentes familiares, associado a alguns exames laboratoriais alterados; como os reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação (VHS e/ou reação em cadeia de polimerase (PCR), que inferem inflamação, e os testes sorológicos, fato reumatoide e/ou anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). Entretanto, como forma de homogeneizar a população de pacientes com AR, em estudos científicos, considera-se realizar a aplicação dos critérios de classificação ACR – *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2010. Esses critérios apresentam 4 itens com pesos distintos, como: o número de articulações acometidas, a duração dos sintomas, a alteração dos reagentes de fase aguda e titulação do fator reumatoide e/ou a-CCP. Com 6 ou mais pontos a partir desses critérios, o paciente já pode ser classificado como portador de AR. Entretanto, para a aplicação desses critérios, o indivíduo deve apresentar artrite evidente em pelo menos uma articulação, que não pode ser melhor explicada por outra doença. ⁽⁵⁾

Assim que for estabelecido o diagnóstico de AR, o tratamento específico deve ser instituído, com o objetivo de alcançar remissão ou atividade leve de doença, num espaço de tempo de 6 meses, a fim de evitar a progressão e, manifestações sistêmicas da doença, deformidades e incapacidade funcional. A importância de se atingir a remissão da doença deve-se ao fato de que, 80% dos pacientes não tratados adequadamente podem evoluir com deformidades e 40% não conseguirão trabalhar em 10 anos, acarretando considerável impacto econômico. ^(6,7)

Avalia – se o grau de atividade da doença a partir de diversos scores como o DAS 28, levando em conta variáveis clínicas e laboratoriais, como o número de articulações dolorosas e edemaciadas, o valor do VHS ou PCR,

bem como a avaliação global do paciente em relação à sua doença. O tratamento deve ser iniciado logo após o diagnóstico com o uso de drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs), como o metotrexato, hidroxicloroquina, sulfassalazina e leflunomida. Além disso, há o tratamento não farmacológico e o uso de drogas adjuvantes como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides.^(6,8)

O termo comorbidade pode ser definido como uma condição médica ou doença que acomete um mesmo paciente. A AR apresenta um quadro inflamatório sistêmico e somado a isso, seu tratamento envolve diversos medicamentos. Tais fatos podem contribuir para o desencadeamento de diversas comorbidades nos pacientes, e assim, interferindo no prognóstico da mesma.⁽⁹⁾

As comorbidades mais prevalentes em pacientes com AR são: as doenças cardiovasculares, dentre elas a aterosclerose, constituem as mais importantes e principais causas de mortalidade desses indivíduos.⁽¹⁰⁾ Tal fato pode ser explicado devido a inflamação sistêmica que ocorre na doença, caracterizada pelo aumento das interleucinas (IL) 1, IL6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) na circulação, e pelo seu tratamento, que inclui anti-inflamatórios não-esteroidais e glicocorticoides. Somado a isso, dislipidemia, obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e sedentarismo também são mais prevalentes nessa população.⁽¹¹⁾

A hipertensão arterial também é comum na AR, ocorrendo em uma frequência de até 56%. Relacionado a isso, é bem estabelecida a associação entre os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) a essa condição, pois elevam de maneira significativa a pressão, contribuindo também para o aumento do risco cardiovascular do paciente.⁽¹¹⁾

No caso do desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a AR predispõe a resistência insulínica pelo caráter inflamatório e pelo uso crônico de glicocorticoides no tratamento da doença reumática. Outra forma de diabetes é o de tipo 1, mais presente em portadores de AR, com anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (CCP) positivo.⁽¹²⁾

A obesidade também é uma comorbidade prevalente entre os pacientes com AR. Vários mecanismos foram propostos para explicar esta relação, que variam desde a inflamação crônica presente em pacientes acima do peso até o tratamento com uso de glicocorticoides, fármacos que favorecem o ganho de peso.⁽¹³⁾

A osteoporose também é uma comorbidade bem frequente na artrite reumatoide; explicada pela inflamação sistêmica que provoca alterações nos sistemas homeostáticos envolvidos na saúde óssea e pelo uso crônico de glicocorticoides, que reduz a quantidade e a função das células produtoras da matriz óssea.⁽¹⁴⁾

Pacientes com AR também são mais suscetíveis a neoplasias, dentre elas o Linfoma de Hodgkin. Ainda não se sabe ao certo as causas de relação entre o linfoma e doenças autoimunes, mas acredita-se que seja relacionado à inflamação crônica que ocorre nessa enfermidade.⁽¹⁵⁾

A doença tem sido associada a depressão, possivelmente, pelo temor que os pacientes com AR têm em relação ao declínio ou perda de sua autonomia, o que pode aumentar a sua preocupação com relações estáveis, maiores exigências interpessoais, perdas econômicas e redução do sentido de eficácia.⁽¹⁶⁾

Em decorrência do acometimento de vários órgãos e presença de múltiplas comorbidades que prejudicam a qualidade de vida e capacidade funcional desses indivíduos, a AR causa grande impacto social e econômico. Por isso, torna-se necessário conhecer o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de AR, verificando quais são as suas principais comorbidades para, dessa forma, averiguar quais as principais medidas para diminuir esses agravos e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

O objetivo do trabalho é descrever as características clínico e epidemiológicas e a prevalência das comorbidades dos pacientes portadores de artrite reumatoide em um serviço de especialidades médicas localizado no Pará.

Objetivos específicos são:

- Calcular a porcentagem de cada comorbidade nessa população.
- Verificar quais as comorbidades são mais prevalentes nesses pacientes.
- Quantificar qual a porcentagem de pacientes com AR apresenta uma, duas ou maior ou igual a três comorbidades. Verificar quais as medicações mais utilizadas nesses pacientes.
- Propor medidas de prevenção das comorbidades que apresentam fatores de risco modificáveis.

MÉTODOS

O estudo é resultado do trabalho de conclusão do curso de medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).

Foi realizado um estudo descritivo, observacional e retrospectivo através da análise de prontuários médicos, no período janeiro a novembro de 2020, de pacientes com artrite reumatoide atendidos no período de 2012 a 2020, acompanhados em um centro de especialidades médicas na região Amazônica.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) no dia 09 de setembro de 2020, sendo aprovado no dia 29 de outubro de 2020, por meio do número de parecer 4.371.356. (Anexo A)

Foram analisados prontuários de 570 pacientes do ambulatório de reumatologia, dos quais 122 foram selecionados com diagnóstico de AR que preenchiam os critérios diagnósticos do ACR/EULAR 2010, correspondendo a 21,40% do total de pacientes do ambulatório. Realizou-se avaliação dos aspectos demográficos associados aos pacientes portadores de artrite reumatoide, com ênfase nas suas comorbidades não infecciosas, a fim de caracterizar o perfil clínico e epidemiológico destes indivíduos atendidos neste ambulatório. O único critério de exclusão considerado para a realização do estudo foram pacientes que não possuíam o diagnóstico de AR segundo os critérios do ACR/EULAR 2010.

A coleta de dados dos prontuários ocorreu mediante o preenchimento de uma ficha elaborada pelos autores, contida como apêndice A, com a inclusão dos dados a serem avaliados nos prontuários. Foram transcritos os seguintes dados: idade, sexo, tempo de diagnóstico da doença, exames para diagnóstico da doença, medicações utilizadas e em uso atual e comorbidades.

Foram realizadas planilhas no Excel para avaliar todas as variáveis do instrumento de coleta de dados e realizar os cálculos. As variáveis demográficas e as comorbidades foram analisadas de forma descritiva, por meio de valores percentuais, médias, desvio padrão (DP) e tabelas.

A coleta de prontuários foi baseada na demanda disponível do ambulatório.

RESULTADOS

Conforme os dados expostos na tabela 1, a maioria dos pacientes atendidos pelo ambulatório de reumatologia

Tabela 1. Perfil clínico epidemiológico dos pacientes portadores de artrite reumatoide do ambulatório de reumatologia do CEMEC no período de 2012 a 2020

| Características demográficas | Frequência porcentagem (%) | |
|------------------------------|----------------------------|-------|
| Sexo | | |
| Feminino | 108 | 88,52 |
| Masculino | 14 | 11,38 |
| Raça | | |
| Branco | 11 | 9,01 |
| Não brancos | 111 | 90,88 |
| Fator reumatoide | | |
| Positivo | 69 | 56,55 |
| Negativo | 53 | 43,44 |
| Idade (anos) | Média ± DP | |
| Total | 54,09 ± 11,33 | |
| Feminino | 54,09 ± 11,35 | |
| Masculino | 54,76 ± 10,99 | |
| Tempo de doença (anos) | Média ± DP | |
| | 9,7 ± 8,57 | |

do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC) consiste em pessoas do sexo feminino, correspondendo a 108 do total de pacientes (88,52%) e 111 pacientes são de raça não branca (90,88%) e com idade média total de 54,09 anos. Ao analisar a idade média de acordo com o sexo, percebe-se pouca variação, sendo que o sexo feminino possui uma idade média de 54,09 anos (DP=11,35) e sexo masculino de 54,76 anos (DP= 10,99). Em relação aos autoanticorpos específicos para a artrite reumatoide, 69 pacientes (56,55%), um pouco mais da metade do total, apresentaram fator reumatoide positivo e o tempo médio de doença foi de 9,7 anos.

Dentre as comorbidades não infecciosas presentes nos pacientes com artrite reumatoide do ambulatório de reumatologia, como exposto na tabela 2, a principal foi a hipertensão arterial sistêmica, abrangendo um total de 49 pacientes (40,16%), seguida da osteoporose, presente em 29 (23,77%) e, em terceiro, a dislipidemia, em 24 pacientes (19,67%) e o diabetes em 12 (29%). Como comorbidades menos frequentes, há 10 pacientes com obesidade (8,19%), 5 com depressão (4,09%), 3 com neoplasia (2,45%) e 2 com osteopenia (1,63%). Ou seja, a maioria dos pacientes possuía uma, duas ou maior ou igual a três comorbidades, ou seja, 35,25%, 20,49% e 9,83%, respectivamente.

Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes portadores de artrite reumatoide atendidos nesse serviço, como demonstrados na tabela 3, foram o metotrexato, presente no tratamento de 73 pacientes (59,83%), prednisona, em uso por 68 pacientes (55,73%) e leflunomida por 44 pacientes (36,06%). As demais drogas possuem uma pequena porcentagem de uso, contudo ainda relevante, de acordo com a seguinte ordem de prevalência: 9 pacientes em uso de tocilizumabe (7,37%), 9 em uso de anti-TNFs (37,7%), 8 em uso de AINH (6,55%), 3 em uso de abatacepte (2,45%) e 3 em uso de tofacitinibe (2,45%). Não foi encontrado nenhum paciente em uso de rituximabe.

Tabela 2. Prevalência de comorbidades não infecciosas nos pacientes portadores de artrite reumatoide do ambulatório de reumatologia do CEMEC em 2012 a 2020

| Comorbidades | Frequência | Porcentagem (%) |
|--------------|------------|-----------------|
| HAS | 49 | 40,16 |
| Depressão | 5 | 4,0 |
| Dislipidemia | 24 | 19,67 |
| Diabetes | 15 | 12,29 |
| Obesidade | 10 | 8,19 |
| Osteoporose | 29 | 23,77 |
| Osteopenia | 2 | 1,63 |
| Neoplasia | 3 | 2,45 |

Tabela 3. Medicamentos utilizados pelos pacientes portadores de artrite reumatoide do ambulatório de reumatologia do CEMEC em 2012 a 2020

| Medicamento em uso | Frequência | Porcentagem (%) |
|--------------------|------------|-----------------|
| Prednisona | 68 | 55,73% |
| AINH | 8 | 6,55% |
| Leflunomida | 44 | 36,06% |
| Tocilizumabe | 9 | 7,37% |
| Tofacitinibe | 3 | 2,45% |
| Metotrexato | 73 | 59,83% |
| Anti-TNF | 9 | 7,37% |
| Abatacepte | 3 | 2,45% |
| Rituximabe | 0 | 0 |

DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, a AR é mais prevalente no sexo feminino, atingindo duas a três vezes mais as mulheres que os homens. Isso ocorre devido aos elevados níveis de estrogênio, que estimula a produção de anticorpos, e principalmente, autoanticorpos.⁽¹³⁾ Em nossa análise, verificamos a maior prevalência no sexo feminino, entretanto, superando o valor médio referido em outros estudos, correspondendo a mais de 80% dos pacientes atendidos. A idade média dos pacientes acometidos pela doença é em torno de 50 anos, o que também correspondeu aos dados obtidos durante nossa pesquisa.⁽¹⁷⁾

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma comorbidade comumente encontrada nos pacientes com artrite reumatoide, variando entre 30% e 70% de acordo com a literatura.⁽¹⁸⁾ Em nosso estudo, foi encontrada uma taxa de 40,16% de pacientes acometidos por essa comorbidade, correspondendo ao descrito em outros estudos. Acima da encontrada na população brasileira de maneira geral, que gira em torno de 20 a 30 % segundo uma Pesquisa Nacional de Saúde em 2018.⁽¹⁹⁾

A relação entre hipertensão arterial e AR ocorre devido à diversos fatores, dentre eles a inflamação crônica, que leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, diminuição de óxido nítrico e elevação do estresse oxidativo, com consequente aumento da resistência vascular. A HAS também está associada a alterações no estilo de vida destes pacientes, que acabam diminuindo a frequência e quantidade de atividades físicas, por conta das limitações impostas pela doença. Além disso, o próprio tratamento da AR favorece o surgimento da hipertensão, principalmente o uso crônico de glicocorticoides, responsáveis pela retenção hídrica e aumento dos níveis pressóricos nestes pacientes.⁽²⁰⁾

Sobre a elevada incidência da osteoporose em pacientes com artrite reumatoide no estudo, concordando com a literatura já existente, foi observada uma relação entre o desenvolvimento da osteoporose e a deficiência de vitamina D nesses pacientes, a idade e o uso de glicocorticoides. A osteoporose é caracterizada pela diminuição da densidade óssea e, na AR, é mais evidente no fêmur e no rádio do que na coluna, ao contrário do que ocorre na osteoporose pós menopausa.⁽²⁰⁾

Os glicocorticoides reduzem a absorção de cálcio e prejudicam o metabolismo da vitamina D, contribuindo para a perda da massa óssea. A hipovitaminose D, por sua vez, diminui a absorção de cálcio e fósforo no intestino e, assim, favorecendo o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, contribuindo para a gênese da doença.⁽²⁰⁾

Outro fator importante do surgimento da osteoporose secundária à artrite reumatoide deve-se a imobilidade, fator presente nos pacientes do estudo, e a atividade inflamatória sistêmica da doença. As citocinas pró – inflamatórias TNF – alfa e IL – 1, além de estimular a inflamação sinovial, tem propriedades osteoclastogênicas. Com a soma de todos esses fatores, observamos a alta incidência dessa comorbidade em indivíduos com AR.⁽²⁰⁾

A dislipidemia presente nos pacientes com artrite reumatoide é caracterizada por níveis reduzidos de colesterol HDL e aumento da relação colesterol total (CT/HDL). Essa alteração pode preceder o início das manifestações articulares da doença e estar relacionada a alterações inflamatórias. A redução está relacionada com os níveis elevados de citocinas pró – inflamatórias, como o TNF – alfa, relacionando – se com a atividade inflamatória da doença. Contribuindo para a relação, as estatinas, com o efeito hipolipemiantes, determinam redução dos escores de atividade da doença em AR.⁽²⁰⁾

A presença de diabetes tipo II em pacientes com artrite reumatoide constitui um grande fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. A associação entre essas duas patologias encontra – se nos mediadores inflamatórios envolvidos na AR, como a IL – 6 e o TNF – alfa, que diminuem a expressão dos receptores de insulina e dos transportadores de glicose GLUT4, contribuindo para a resistência insulínica. Entretanto, segundo estudos, o desenvolvimento de diabetes nos pacientes com AR está relacionado também a obesidade e fatores de risco como tabagismo e ingestão de álcool. Além disso, drogas utilizadas no tratamento da AR, como os glicocorticoides, favorecem o desenvolvimento da resistência insulínica, ao diminuir a sensibilidade das células ao hormônio. O risco de desenvolver diabetes aumenta em casos de dosagens diárias e doses cumulativas dessa droga.⁽²¹⁾

A obesidade é outra comorbidade frequente entre os pacientes com AR, presente em até 30% dos pacientes, segundo Dar L.⁽¹³⁾ Em nosso estudo, a proporção de pacientes obesos e com AR permaneceu dentro da faixa esperada. Ainda não se sabe ao certo se a obesidade contribui para o surgimento da AR ou se ela é uma consequência desta doença. Existem vários mecanismos propostos para explicar a obesidade como causa de AR, entre eles a inflamação crônica presente nestes pacientes e o aumento da leptina, que age como um mediador pró-inflamatório. Entretanto, a própria artrite também pode ocasionar o aumento de peso, devido a redução da mobilidade e da prática de atividade física por conta da dor, assim como o uso crônico de glicocorticoides.⁽¹³⁾

A prevalência da depressão nos pacientes com AR é mutável, variando entre 7,5% a 17%, entretanto, sabe-se que ela é maior nos pacientes acometidos pela artrite reumatoide do que na população em geral. Tal fato pode ser explicado pelo impacto na qualidade de vida que esta enfermidade causa, limitando as atividades de vida diária por conta da dor, da qualidade do sono, atividades laborais, principalmente aqueles que exercem serviços manuais, e relacionamentos afetivos.⁽²²⁾ Em nosso estudo, foi encontrada uma prevalência menor do que a relatada na literatura, apenas 4,09%; isso pode ser explicado por conta do estudo ser retrospectivo, e as dificuldades inerentes ao mesmo, como a encontrada ao analisar os prontuários, visto que muitos não estavam preenchidos de forma adequada e apresentavam dados incompletos.

O surgimento de neoplasias em pacientes com AR é um fator de grande impacto sobre a morbimortalidade desses pacientes. Entretanto, segundo Pereira et al.⁽¹²⁾, a relação entre a AR e o surgimento de neoplasias ainda é controversa e, no nosso estudo, somente 2,45% dos pacientes desenvolveram neoplasias. Segundo o Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide, pacientes com AR apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma, sobretudo o linfoma Hodgkin, câncer de pulmão e de mama. A desregulação do sistema imunológico em doenças autoimunes pode ser o fator contribuinte para o desenvolvimento de neoplasias sólidas ou hematopoiéticas. Além disso, os anti-TNFalfa, usados no tratamento da AR, interferem no processo inflamatório e podem afetar o controle do crescimento tumoral.⁽¹²⁾

Nos últimos anos houve um acréscimo considerável nas medicações utilizadas na reumatologia para tratamento da AR. Dentre as drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs), o metotrexato é uma das mais utilizadas para tratamento da AR, particularmente por conta de seus efeitos anti-inflamatórios e imunomo-

duladores, sendo considerado a medicação de escolha para estes pacientes, segundo o EULAR 2019.⁽²³⁾ O uso do metotrexato está associado principalmente a infecções; hepatotoxicidade; distúrbios gastrointestinais, como vômitos, náuseas e diarreia; e toxicidade pulmonar, representada por sintomas respiratórios, como tosse, sibilos e dispneia. Parece haver uma relação também entre neoplasias, em especial o linfoma, visto que alguns relatos de casos citam essa associação. Entretanto, como a própria doença é um fator de risco para neoplasias, não se sabe ao certo se a maior prevalência de linfoma entre essa população seria por conta do tratamento ou da própria AR.⁽²⁴⁾

Sobre a influência do tratamento da AR no surgimento das comorbidades, é sabido que o uso crônico de glicocorticoides, como a prednisona, está associado ao desenvolvimento de diabetes mellitus, dislipidemia, osteoporose, hipertensão arterial e obesidade. O uso de prednisona por período maior que 3 meses favorece, principalmente, o aparecimento de osteoporose por inibição da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção urinária, além de diminuir a formação osteoblástica. Por isso, nesses pacientes, há a necessidade de tratamento profilático com vitamina D e cálcio, e dependendo da dose e tempo de uso do glicocorticoide, também pode ser necessário o uso de bisfosfonato. Além, do incentivo a realização de exercícios físicos e exposição ao sol.⁽²⁵⁾

A leflunomida também é uma DMARDs, que tem como recomendação ser utilizada juntamente ao metotrexato, entretanto também pode ser usada como monoterapia caso o paciente não o tolere.⁽²⁶⁾ Pacientes que utilizam a leflunomida também apresentam maior risco de hepatotoxicidade, sendo frequente o aumento das enzimas hepáticas. Essa medicação também está associada a hipertensão arterial, sendo que inicialmente ocorre o aumento da pressão sistólica nas primeiras semanas de tratamento, e logo então da diastólica. Não há um mecanismo bem definido para o aumento da pressão arterial nesse grupo de pacientes.⁽²⁷⁾

Sobre o uso de AINEs atenuam o efeito dos anti-hipertensivos, como diuréticos, beta – bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA). Além disso, o uso de AINEs com anti-hipertensivos (IECA e BRA) determina maior chance de insuficiência renal, principalmente em pacientes idosos e em pacientes em condições de perda de volume intravascular, como cirrose hepática, hipoalbuminemia e insuficiência cardíaca. Entretanto, IECA e BRA são as drogas preferidas para pacientes com HAS e AR por interferirem menos no metabolismo dos carboidratos e causarem

menos dislipidemia. Então, deve – se evitar o uso concomitante de AINEs nesses pacientes.⁽²⁸⁾

Os anti-TNF-alfa (infiliximabe, adalimumabe, etanercepte, certulizumabe e golimumabe) são medicações que atuam como anticorpos contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), impedindo a ação desta citocina; dessa forma, atuam inibindo a resposta inflamatória sistêmica. Seu uso está associado principalmente a infecções oportunistas, por diversos agentes, como vírus, bactérias, fungos e parasitas. Assim como, foi notada maior incidência de neoplasias (linfomas, melanomas, tumores sólidos) em pacientes que usam essas drogas, entretanto, ainda não conseguiram estabelecer uma relação certa para esses dados.⁽²⁹⁾

O tocilizumabe, bloqueador do receptor de IL – 6, pode ocasionar neutropenia, plaquetopenia, elevação das transaminases, elevação do colesterol total e do LDL, bem como aumento da ocorrência de infecções. O abatacepte, segundo Padula et al., diminui as comorbidades cardiovasculares relacionadas a AR, melhora o perfil lipídico aumentando o HDL e melhorando a relação colesterol total/HDL.⁽²⁸⁾ Além do mais, melhora a sensibilidade periférica à insulina e melhora a função endotelial. Entretanto, não deve ser administrado concomitantemente ao agente anti – TNF- α , pois há associação com a ocorrência de infecções graves.⁽³⁰⁾ O Rituximabe foi associado a ocorrência de infecções graves, que ocorreram em diversos sítios, principalmente trato respiratório superior, trato urinário e trato gastrointestinal.⁽³¹⁾

O tofacitinibe é um inibidor seletivo da JAK 1 e 3. Assim como os demais imunomoduladores, seu uso está associado a um aumento de infecções, principalmente herpes-zoster. Ele também está relacionado ao surgimento de anemias e neoplasias, como câncer de pulmão, mama e linfomas.⁽³²⁾ O tofacitinibe parece reduzir o risco cardiovascular do paciente, ao aumentar apenas os níveis de HDL, sem elevação semelhante no LDL e colesterol total. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar de fato este efeito benéfico.⁽³³⁾ Alguns estudos mostraram aumento do risco de malignidades e eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos >50 anos e com fatores de risco cardiovasculares pré-existentes.⁽³⁴⁾

Segundo a literatura a doença isquêmica do coração e a insuficiência cardíaca congestiva são as principais comorbidades que impactam na morbimortalidade dos pacientes com AR.⁽¹⁰⁾ Entretanto, não se conseguiu obter esse dado no estudo, provavelmente em decorrência do estudo ser retrospectivo e os prontuários apresentarem dados incompletos.

CONCLUSÃO

O presente estudo se propôs a coletar dados epidemiológicos, clínicos e as principais comorbidades dos pacientes com AR atendidos no ambulatório de reumatologia do Centro de Especialidades Médicas do Cesupa (CEMEC), localizado em Belém – PA, levantando aspectos importantes relacionados ao tratamento empregado, às comorbidades mais prevalentes e aos possíveis fatores que influenciam no aparecimento dessas comorbidades, a fim de buscar meios para preveni – las. Além disso, foi possível detectar deficiências de informações nos prontuários médicos deste centro universitário.

Em nosso estudo, as enfermidades mais prevalentes nessa população, em ordem de prevalência, foram: HAS, osteoporose, dislipidemia e diabetes. As medicações mais utilizadas, respectivamente, correspondem ao: metotrexato, prednisona, a qual relaciona-se diretamente com todas as comorbidades citadas e leflunomida, que por sua vez também está relacionada a HAS. Percebeu – se a importância da correlação da abordagem terapêutica com o perfil clínico do paciente para uma terapia mais individualizada e que não interfira nas comorbidades apresentadas pelo paciente.

Diante desse cenário, existe a necessidade de criar medidas que possam prevenir ou minimizar a incidência de tais comorbidades nesses pacientes, de forma a melhorar a qualidade de vida dos mesmos. O diagnóstico e tratamento devem ser realizados precocemente para evitar progressão da doença e incapacidades. A prática de atividade física deve ser estimulada a fim de prevenção de comorbidades e melhoria na autonomia destes pacientes. O exercício físico ajuda a reduzir os níveis de LDL, a pressão arterial e hiperglicemia, e ajuda a prevenir a osteoporose. Além do mais, a premissa em relação aos glicocorticoides, ou seja, usar a menor dose e pelo menor tempo possível; apenas enquanto as DMARDs iniciem sua ação. Assim como, uso de DMARDs sintéticos e/ou biológicos com objetivo de atingir remissão ou atividade leve da AR, reduzindo o risco cardiovascular.

Com a realização desse trabalho, espera – se que esses dados epidemiológicos possam auxiliar na caracterização do perfil dos pacientes com artrite reumatoide em Belém – PA, especialmente daqueles atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) da região norte. Além de impactar positivamente no conhecimento de acadêmicos e profissionais de saúde sobre a correlação da artrite reumatoide, bem como seu tratamento, e o impacto no surgimento das comorbidades citadas.

REFERÊNCIAS

- Shah Ankoor, St. Clair E Wiliam. Artrite reumatoide. In: Kaper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrinson*. 19ª edição. São Paulo: AMGH Editora; 2017. v.2, p. 2136-2148.
- Conceição JS, Sinhorim LM, Martins TB, de Araújo FG. Abordagem fisioterapêutica de pacientes com artrite reumatoide: revisão de literatura. *Arq Ciênc Saúde*. 2015;22(1):14-20.
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* [Internet]. 202 [cited 2021 Jun 21];0:9(4):880. Available from: Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis - PMC (nih.gov)
- de Almeida PH, Pontes TB, Matheus JP, Muniz LF, da Mota LM. Terapia ocupacional na artrite reumatoide: o que o reumatologista precisa saber? *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015[citado 2020 Nov 21];55(3):272-80. Disponível em: SciELO - Brasil - Terapia ocupacional na artrite reumatoide: o que o reumatologista precisa saber? Terapia ocupacional na artrite reumatoide: o que o reumatologista precisa saber?
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9):2569-81.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
- Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol*. 1999;26(8):1681-5.
- Mezzari MA, Oliveira J, Domenech SC, Borges Júnior NG, Gevaerd MS. Avaliação da amplitude de movimento na artrite reumatoide: uma revisão de literatura. *Cad Bras Ter Ocup* [Internet]. 2017[citado 2020 Maio 24];25(2):387-400. Disponível em: 0104-4931.ctoAR0785 (editoracubo.com.br)
- Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):885-906.
- van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2016[cited 2020 Aug 19];17:184. Available from: The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities - PMC (nih.gov)
- Torigoe DY, Magalhães IM. Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2006[citado 2021 Jul 21];46(Supl 1):60-6. Disponível em: SciELO - Brasil - Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares
- Pereira IA, Pinheiro GR. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2012 [citado 2020 Out 15];52(4):474-95. Disponível em: SciELO - Brasil - Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide
- Dar L, Tiosano S, Watad A, Bragazzi NL, Zisman D, Comaneshter D, Cohen A, Amital H. Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? *Int J Clin Pract*. 2018 ;72(1).
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Rahgu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 27];(135):1-16. Available from: Rheumatoid arthritis-associated lung disease - PMC (nih.gov)
- Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireoideo. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2015 [citado 2021 Fev 12]. 2015;55(3):256-63. Disponível em: SciELO - Brasil - Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireoideo Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireoideo
- Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, Sundstrom C, Smedby KE, Askling J. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased? *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4):700-8.
- van der Woude D, van der Helm-van Mil AH. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174-87.
- Castro LL, Lanna CC, Rocha MP, Ribeiro AL, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1437-42.
- Malta DC, Gonçalves RP, Machado IE, Freitas MI, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2018[citado 2021 Abr 21];21(Suppl 1):e180021. Disponível em: SciELO - Brasil - Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde
- Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: the role of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(8):56.
- Nicolau J, Lequerre T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):411-6.
- Figueiredo M, Soares V, Cardoso M, Alves RJ, Dias MS. Artrite reumatoide: um estudo sobre a importância na artrite reumatoide da depressão e do ajustamento psicossocial à doença. *Rev Port Psicossomat* [Internet]. 2004[citado 2022 Mar 19];6(1):13-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28760102>
- Smolen JS, Landewé RB, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
- Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502-16.
- Costa AC, Bolina VM, Rodrigues JP, Reis TM, Oliveira CD, Baldoni AO. Pacientes em uso crônico de prednisona: perfil clínico e laboratorial. *Rev Eletr Farmácia* [Internet]. 2018[citado 2021 Jan 21];15. Disponível em: Pacientes em uso crônico de prednisona: perfil Clínico e laboratorial | Revista Eletrônica de Farmácia (ufg.br)
- Bullock J, Rizvi SA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Med Princ Pract*[Internet]. 2018[cited 2021 Jul 12];27(6):501-7. Available from: Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment - PMC (nih.gov)
- Rozman B, Praprotnik S, Logar D, Tomsic M, Hojnik M, Kos-Golja M, et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):567-9.
- Padula AL, Benedito VL, Bernardo LC, Cazallas P, Zago P, Torres TM. O tratamento da artrite reumatoide com medicamentos biológicos e seu impacto no risco cardiovascular. In: VII Congresso Médico Universitário São Camilo, São Paulo: Blucher Medical Proceeding [Internet]. 2020 [citado 2021 Jun 15];6:188-20. Disponível em: O Tratamento da Artrite Reumatoide com Medicamentos Biológicos e seu Impacto no Risco Cardiovascular - Blucher Proceedings

29. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SC, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):664-80. Comment in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(10):1369-70.
30. Bértol MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, de Lima FA, Laurindo IM, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2007[citado 2020 Ago 21]; 47(3): 151-9. Disponível em: SciELO - Brasil - Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide
31. Cabral VP, de Andrade CA, Passos SR, Martins MF, Hokerberg YH,. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies. *Rev Bras Reumatol [Internet].* 2016[citado 2022 Fev 12];56(6):543-50. Disponível em: SciELO - Brasil - Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies
32. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017 ;77(18):1987-2001.
33. Charles-Schoeman C, DeMasi R, Valdez H, Soma K, Hwang LJ, Boy MG, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events in phase iii and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1450-9.
34. Smolen JS, Landewé RB, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):e76.