

Antonio Baccaro

ASSOCIAÇÃO DE ASPECTOS NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS COM REMODELAÇÃO VENTRICULAR EM PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para
obtenção do Título de Doutor em Fisiopatologia em
Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. *Paula Schmidt Azevedo Gaiolla*

Coorientador: Prof. Dr. *Marcos Ferreira Minicucci*

Coorientador: Prof. Dr. *Fernando Gomes Romeiro*

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Baccaro, Antonio.

Associação de aspectos nutricionais e inflamatórios com remodelação ventricular em pacientes portadores de artrite reumatoide / Antonio Baccaro. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Coorientador: Fernando Gomes Romeiro

Capes: 40101002

1. Remodelação ventricular. 2. Artrite reumatoide - Aspectos nutricionais. 3. Metaloproteases. 4. Composição corporal.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Composição corporal; Metaloproteases; Padrões de geometria; Remodelação cardíaca.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

DEDICATÓRIA

A minha família FABIANA, minha amada e companheira que me trouxe tranquilidade e apoio em todos os momentos e desafios, meus amados filhos GABRIEL e também uma linda PRINCESA que esta por chegar para os próximos meses.

Aos meus pais PAULO BACCARO FILHO (*in memorian*) e DENISE MARIA CAMARGO BACCARO, pelos exemplos e bons valores que me ensinaram. Por ter a certeza que sempre estão torcendo pelas minhas conquistas.

Dedico este trabalho também a todos os PACIENTES dos ambulatórios de Reumatologia da Unesp, em especial aos pacientes que participaram da pesquisa clínica.

Agradecimento Especial

À Prof. Dra PAULA SCHMIDT AZEVEDO GAIOLLA

Minha orientadora, exemplo de profissional, e mãe dedicada. Tornou possível este dia com a sua paciência, tranquilidade e sabedoria. Meu eterno muito obrigado! Que Deus te abençoe sempre.

AGRADECIMENTOS

Professor Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI e Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO gostaria de agradecer pela coorientação desse trabalho.

Professor OSWALDO MELO DA ROCHA, obrigado pelo acolhimento em Botucatu e na UNESP, devo muito do que sou como profissional a você, grande incentivador ao caminho da pesquisa científica.

Professores SÉRGIO PAIVA e ANDRÉA DE ALMEIDA PEDUTI BATISTA agradeço pelas contribuições no exame geral de qualificação.

Professores da Pós-Graduação MELIZA GOI ROSCANI, SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, ANA LÚCIA DOS ANJOS FERREIRA, MARINA POLITI OKOSHI, KATASHI OKOSHI, DANIELA PONCE, muito obrigado pela contribuição científica e por serem exemplos de pesquisadores admiráveis.

Professora SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN, agradeço pela realização de todos os ecocardiogramas e por suas orientações sobre a metodologia do exame.

A Prof. Dr. ANDREA PEDUTI que sempre me apoiou, doou carinho e amizade em todos os momentos desde a minha chegada a Botucatu. E também pela enorme contribuição com os dados e avaliações dos pacientes com artrite reumatoide.

As nutricionistas BIANCA, BRUNA, PAMELA, KARINA, ALINE, LAIS e LÍVIA muito obrigado pelas avaliações nutricionais e coleta de dados.

ELENIZE JAMAS, muito obrigado pelas coletas de sangue e análises realizadas.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Clínica médica ELISÂNGELA, BRUNO, ALEXANDRE, LAURA, RENATO e MÁRIO, sempre prestativos e acolhedores.

As minhas irmãs ANA LÚCIA e MARIANA, pela irmandade e amizade.

SUMÁRIO

Sumário.....	i
Resumo.....	1
Abstract.....	4
I. Introdução.....	7
I.I Artrite reumatoide e inflamação.....	8
I.II Artrite reumatoide e coração	12
I.III Artrite reumatoide, obesidade e o coração	15
II. Hipótese.....	18
III. Objetivo.....	20
IV. Casuística e método	22
IV. I Delineamento	23
IV. II Método	24
IV. II. I Doppler-ecocardiografia transtorácica	24
IV. II. II Avaliação Nutricional	27
IV. II. III Metaloproteases 2 e 9	30
V. Análise Estatística.....	31
VI. Resultados e Discussão.....	33
VII. Conclusão	40
VIII. Tabelas	42
VIII.Referência.....	51
IX.Anexos.....	62
Anexo I. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete não apenas articulações, mas também outros órgãos, como por exemplo, o coração. A inflamação sistêmica exerce papel fundamental no desenvolvimento do acometimento articular e extra-articular. Dessa forma, existe risco aumentado para doença coronariana em pacientes com AR. É possível acometimento direto do coração desencadeando o processo de remodelação cardíaca, como a hipertrofia e alterações de geometria cardíaca, que podem passar anos sem causar sintomas. Outra característica particular da AR e também relacionada com a inflamação crônica é o fato de apresentarem composição corporal com fenótipo mais voltado para o sobrepeso, mas com a possibilidade de terem massa muscular reduzida. A obesidade, por si, já eleva o risco para acometimento cardíaco, entretanto, pouco se sabe sobre a participação de variáveis da composição corporal e de alguns marcadores inflamatórios na remodelação cardíaca de pacientes com AR.

Objetivos: Avaliar se variáveis da composição corporal e inflamação, avaliada por metaloproteases (MMP-2 e MMP-9), associam-se à remodelação e função cardíaca.

Metodologia: Foram estudados 71 pacientes com AR, submetidos a avaliação clínica, antropométrica, da composição corporal por bioimpedância e densitometria de dupla emissão de radiação X, avaliação cardiológica por ecocardiografia transtorácica, avaliação da atividade inflamatória por DAS-28 e dosagem da atividade das metaloproteases. A regressão logística e linear foi realizada para avaliar a associação das variáveis com remodelação ventricular. Essas equações foram ajustadas por fatores que sabidamente influenciam na remodelação cardíaca, como hipertensão, DAS-28, idade, sexo.

Resultados: A maioria dos pacientes são do sexo feminino, em média apresentam atividade leve da doença, sobrepeso e alta frequência de hipertensão. Em relação aos diagnósticos nutricionais, 90% apresentam porcentagem de gordura acima do normal, 20% apresentam porcentagem de gordura acima do normal e massa magra menor que P25%, e 14,6% apresentam sarcopenia, a razão entre água intracelular e extracelular sugerem hipervolemia. Ao avaliarmos os pacientes de acordo com a atividade da doença, observa-se que a MMP-9 está mais elevada em

paciente com atividade moderada e os pacientes com doença em atividade leve apresentam maior massa de gordura. O IMC, sarcopenia, porcentagem de gordura acima do normal e massa magra abaixo do P25% não explicaram a remodelação ventricular. A massa magra avaliada pelo DEXA associou-se com maior espessura relativa da parede e massa ventricular, mas a gordura não se associou a esses desfechos. A MMP-9 aumentou em 3,4 vezes o risco para aumento da ERP.

Conclusão: A provável associação entre massa magra corporal e massa cardíaca provavelmente se deve a maior massa de água desses pacientes. Os métodos disponíveis não permitem a avaliação da água isolada da massa muscular. A MMP-9 é um dos marcadores mais estudados nas articulações, mas percebe-se que sua concentração sérica também poderia associar-se a desfechos extracardíacos.

Palavras-chave: artrite reumatoide; remodelação cardíaca, padrões de geometria, composição corporal, metaloproteases.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects not only joints, but also other organs, such as the heart. Systemic inflammation plays a fundamental role in the development of joint and extra-articular involvement. Thus, there is an increased risk for coronary disease in patients with RA. Direct heart involvement can be triggered by the process of cardiac remodeling, such as hypertrophy and changes in cardiac geometry, which can go years without causing symptoms. Another particular feature of AR and also related to chronic inflammation is the fact that they present a body composition with a phenotype more focused on being overweight, but with the possibility of having reduced muscle mass. Obesity, by itself, already raises the risk for cardiac involvement, however, little is known about the participation of body composition variables and some inflammatory markers in the cardiac remodeling of RA patients.

Objectives: To evaluate whether body composition and inflammation variables, evaluated by metalloproteases (MMP-2 and MMP-9), are associated with remodeling and cardiac function.

Methodology: A total of 71 patients with RA underwent clinical, anthropometric evaluation of the body composition by bioimpedance and dual emission X-ray densitometry, cardiac evaluation by transthoracic echocardiography, evaluation of inflammatory activity by DAS-28 and dosage of metalloprotease activity. Logistic and linear regression were performed to evaluate the association of variables with ventricular remodeling. These equations were adjusted by factors known to influence cardiac remodeling, such as hypertension, DAS-28, age, sex.

Results: Most of the patients are female, on average they have mild disease activity and are overweight, with a high frequency of hypertension. In relation to nutritional diagnoses, 90% had a percentage of fat above normal, 20% had fat percentage above normal and lean mass lower than P25%, and 14.6% presented sarcopenia, the ratio between intracellular and extracellular water suggest hypervolemia. When evaluating the patients according to the activity of the disease, it is observed that MMP-9 is higher in patients with moderate activity and patients with disease in mild activity have higher fat mass. BMI, sarcopenia, percentage of fat above normal and lean mass below P25% did not explain

ventricular remodeling. The lean mass assessed by DEXA was associated with a greater relative thickness of the wall and ventricular mass, but fat was not associated with these outcomes. MMP-9 increased by 3.4 times the risk for increased PRS.

Conclusion: The probable association between lean body mass and heart mass is probably due to the greater body mass of these patients. The available methods do not allow the evaluation of water isolated from muscle mass. MMP-9 is one of the most studied markers in the joints, but it is perceived that its serum concentration could also be associated with extracardiac outcomes.

Keywords: rheumatoid arthritis; cardiac remodeling, geometry patterns, body composition, metalloproteases.

I. INTRODUÇÃO

I.I Artrite reumatoide e inflamação

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva. Acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. (1, 2, 3). As manifestações articulares são as mais características, porém a AR pode apresentar acometimento extra-articular em outros órgãos e sistemas.

A prevalência é de cerca 0,5% a 1% da população mundial adulta afetando todas as etnias em qualquer faixa etária, embora ocorra principalmente entre a quarta e sexta década de vida. Há predomínio no sexo feminino, duas a três vezes em relação ao masculino. (4, 5, 6).

A etiologia da AR é desconhecida, ocorre como consequência da interação entre predisposição genética, fatores ambientais e mecanismos imunoinflamatórios. A associação destes fatores são considerados o gatilho responsável pelo início da doença. (7, 8)

A sinóvia é o primeiro lugar de acometimento inflamatório na AR. Ocorre migração de células sanguíneas mononucleares, primeiramente linfócitos T, macrófagos ativados e células plasmáticas (algumas produtoras de fator reumatoide) e de mediadores inflamatórios para o interior das articulações. O resultado é a hiperplasia sinovial e das células linfóides.

As células sinoviais se proliferam e a sinóvia inflamada se torna edemaciada, esta sinóvia proliferada é chamada de Pannus (designação do tecido inflamatório neoformado). Esse tecido vai crescer sobre a cartilagem articular, revestindo-a e ligando-se a ela de tal forma que não é possível ser destacada.

Além da invasão de toda a articulação, o pannus também invade outros tecidos, como ligamentos, tendões e ossos, causando destruição da articulação (erosão). As erosões ósseas são um processo irreversível que ocorre precocemente na AR e a progressão acontece ao longo da evolução da doença. A falta de um controle da inflamação articular poderia levar à deformidade e incapacidade funcional, com perda da mobilidade. (9, 10, 11, 12)

A perda do movimento articular faz da AR uma doença capaz de causar grande impacto previdenciário, uma vez que, acomete pacientes em idade

produtiva no trabalho e pode determinar importante limitação na capacidade funcional e perda de capacidade laboral. Aproximadamente mais de um terço dos pacientes podem se tornar incapazes para o trabalho devido à doença, 80% dos pacientes permanecem trabalhando nos primeiros 2 anos da doença e 68% deles após 5 anos de evolução (2, 13).

As manifestações clínicas iniciais da doença são o acometimento poliarticular, com sinovite persistente em mãos, rigidez matinal prolongada, elevada contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, além de fadiga. (14, 15, 16). A sinovite leva à dor, calor local, hiperemia e edema, além do aumento do líquido articular associado à limitação funcional e rigidez das articulações.

Pode acontecer também envolvimento sistêmico, este ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes e aparece em algum momento do curso da doença. Inclui sintomas constitucionais, como fadiga, perda de peso e manifestações relacionadas aos órgãos acometidos. (17, 18, 19, 20, 21).

Essas manifestações extra-articulares ou sistêmicas quando presentes relacionam-se a um pior prognóstico e é o maior preditor de mortalidade. São mais observadas em pacientes com doença grave e poliarticular, sorologia positiva para fator reumatoide (FR) ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e com nódulos reumatóides (22, 23).

Outras manifestações sistêmicas frequentes incluem vasculite, pericardite e alterações cardíacas e/ou cardiovasculares, pleurite, amiloidose e a síndrome de Felty. Todas elas estão associadas com diminuição da expectativa de vida dos pacientes em 3 a 5 anos quando comparado com os pacientes que tem AR sem doença sistêmica. (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

A classificação da AR era baseada nos critérios introduzidos pelo ACR (American College Rheumatology) em 1987 e que não apresentavam boa performance para diagnóstico precoce (2, 31, 32). Estes critérios foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de longa duração, apresentam sensibilidade de 91%-94% e especificidade de 89% para AR estabelecida, porém na identificação de AR inicial a sensibilidade diminui para 40%-90% e especificidade de 50%-90%, sendo considerado subótimo (33).

Havia a necessidade de estabelecimento de novos critérios de classificação para AR em fase precoce da doença (34, 35). Novos critérios classificatórios ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) foram criados e se baseiam em um sistema de pontuação através de um escore de soma direta.

As manifestações são divididas em quatro domínios: 1) acometimento articular com contagem de articulações acometidas por dor e edema, podendo utilizar métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética), em casos duvidosos; 2) sorologia (marcadores sorológicos fator reumatóide e anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico); 3) duração dos sintomas (≥ 6 semanas ou menor que 6 semanas) e; 4) provas de atividade inflamatória (VHS e/ou PCR). A pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente como tendo AR (4, 35).

Os novos critérios 2010 não são diagnósticos, e sim classificatórios. Sua função é basicamente definir populações homogêneas para finalidade de estudo. Entretanto, apesar de serem classificatórios podem servir como um guia para o estabelecimento do diagnóstico clínico e apresentam uma sensibilidade 21% maior do que os critérios anteriores, ao custo de 16% menor especificidade (36).

Com relação à inflamação, este é o principal alvo terapêutico por estar relacionado com os sintomas clínicos, as lesões articulares, incapacidades e comorbidades. O rápido controle da inflamação pode ajudar no tratamento de grande parte dos pacientes com AR, evitando a progressão da doença, melhorando o prognóstico, com a redução da necessidade de cirurgias ortopédicas, preservação da capacidade de trabalho e melhora da qualidade de vida e bem estar dos pacientes (37).

A inflamação esta relacionada com a atividade da doença e são usados alguns parâmetros validados que se correlacionam com a atividade da AR. O mais utilizados são os índices compostos da atividade de doença (ICAD), sendo os principais: DAS28 (disease activity score 28), o índice simplificado de atividade de doença - SDAI (simplified disease activity index) e o índice clínico de atividade de doença - CDAI (Clinical Disease Activity Index).

O DAS foi desenvolvido no início da década de 90 e leva em consideração o número de juntas dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou avaliação global de saúde ou da atividade da doença feita pelo paciente. Essa contagem originalmente usa o índice articular de Ritchie (26 regiões articulares) para avaliar o número de juntas dolorosas e 44 articulações para avaliar juntas edemaciadas.

O DAS28 proposto, posteriormente, passou a usar somente 28 articulações para contagem das juntas edemaciadas e dolorosas (as articulações incluídas são ombros, cotovelos, punhos, articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e os joelhos) e permitiu o uso opcional da proteína C reativa (PCR) como marcador inflamatório em vez da VHS. Esta redução do número de articulações a serem contadas resultou em praticidade, e desde então, o DAS28 é a medida mais usada para avaliação da atividade inflamatória, tanto nos ensaios clínicos quanto na prática clínica diária (38).

O tratamento da AR requer uma abordagem estratégica regular da atividade da doença com adaptações terapêuticas dentro de um período de tempo estabelecido. Essa estratégia busca a diminuição da atividade da doença ou sua remissão, significando a ausência de sinais e sintomas de atividade de doença inflamatória, abordagem conhecida como “treat to target” (39).

As drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) devem ser iniciadas imediatamente após o diagnóstico, com o objetivo de diminuir a inflamação e reduzir a progressão do dano estrutural. As DMCD são divididas em dois grupos: as drogas sintéticas e os agentes biológicos e também são utilizadas para controle das manifestações sistêmicas. Outros medicamentos utilizados são os sintomáticos como os anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos.

Os agentes biológicos na AR estão indicados para os pacientes que persistem com atividade da doença moderada a alta (conforme ICAD), após falha dos esquemas com DMCD sintéticas. Os principais agentes biológicos são as terapias com ação antifator de necrose tumoral α (anti-TNF α), terapias depletoras de células B, bloqueio da coestimulação dos linfócitos T, inibidores do receptor de interleucina 6 (IL-6) ou outros agentes imunomoduladores específicos (36, 40, 41).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas lesões que acompanham a AR são multifatoriais e ainda não são totalmente esclarecidos, porém sabem-se que contam com a participação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, micronutrientes, etc (42). A patogênese da sinovite e erosão, vem de vias independentes envolvendo a imunidade inata e adaptativa resultando na indução final do dano articular (41, 43).

O início da inflamação e resposta imune ocorre na membrana sinovial causando neovascularização e o aparecimento de linfócitos e leucócitos polimorfonucleares. O TNF- α e a IL-1 são as principais citocinas liberadas pelos macrófagos na articulação desses pacientes, e a partir dessas, estimulam também a produção de interleucina-6 e interleucina-17. (44, 45)

O aumento desproporcional destas citocinas e também de enzimas como as collagenases e metaloproteases por células polimorfonucleares (46) destroem a cartilagem e levam a expressão de receptor ativador do ligante do Nf κ B (RANKL) que está relacionado à destruição óssea nos pacientes portadores desta doença (47, 48).

Diversos outros mecanismos parecem estar envolvidos na inflamação. O estresse oxidativo é um destes e encontra-se elevado na AR por consequência da maior peroxidação lipídica e menores níveis de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (49).

I.II Artrite Reumatoide e Coração

A elevação dos níveis de mediadores inflamatórios é apontada como principal responsável pelo aumento de risco cardiovascular em pacientes com AR (47, 50). Observa-se que a principal causa de mortalidade em pacientes com AR é a doença isquêmica coronariana. Mesmo na ausência de fatores de risco clássicos, a AR aumenta o risco para doença isquêmica coronariana, de forma semelhante ao diabetes (51). Entretanto, a presença de tabagismo, hipertensão, obesidade e diabetes potencializam ainda mais os riscos dos pacientes com AR desenvolverem doença cardiovascular (51, 52).

Embora bastante atenção esteja sendo dada à insuficiência coronariana, pacientes com AR também podem ter outros acometimentos cardíacos, não vasculares, como valvulopatias, pericardite, miocardite e alterações morfológicas. As alterações morfológicas são caracterizadas pelo processo de remodelação cardíaca, no qual o coração agredido sofre alterações de sua massa, forma e geometria. Essas alterações morfológicas são o foco desse estudo e podem não causar qualquer sintoma por longo período de tempo, mas aumentar o risco para mau prognóstico no futuro.

Sobre a alteração de massa, essa é caracterizada por hipertrofia cardíaca, definida pelo aumento da massa ventricular. Por meio da avaliação ecocardiográfica a hipertrofia pode ser evidenciada quando o índice de massa ventricular (IMVE) (massa/superfície corporal) for maior que 95g/m² para mulher e 115g/m² para homem. Adicionalmente, o coração pode mudar sua forma por meio, por exemplo, do aumento da espessura relativa da parede (ERP), que pode preceder ou acompanhar a hipertrofia. A ERP é avaliada pela medida de 2 vezes a espessura da parede posterior (PP) corrigida pelo diâmetro diastólico da cavidade ventricular ($ERP = 2PP/DDVE$). Assim, dentre as variações da hipertrofia cardíaca e espessura relativa da parede, durante o processo de remodelação, está o fato de haver mudança na geometria cardíaca, de forma que o coração pode apresentar-se com: 1) geometria normal (IMVE e ERP normais); 2) remodelação concêntrica (IMVE normal e $ERP > 0,42$); 3) Hipertrofia Concêntrica (IMVE aumentado e $ERP > 0,42$); 4) Hipertrofia excêntrica (IMVE aumentado e $ERP \leq 0,42$).

Considerando a remodelação cardíaca em pacientes com AR, na literatura, observa-se que em estudo realizado com 89 pacientes observou-se que a artrite reumatoide estava associada com aumento de massa ventricular, mas não com redução da fração de ejeção (28). Em outro estudo, observou-se que a atividade da AR estava relacionada como aumento da espessura relativa da parede ventricular, mas não com o aumento da massa ventricular em pacientes com AR (38). Adicionalmente, observou-se que em pacientes com AR, sem doença arterial coronariana, concentrações elevadas de anticorpos anti-citrulina estavam associados a aumento da massa ventricular (53). Porém, não houve evidências de que a inflamação, avaliada por medida da proteína C reativa, interleucina-6,

VCAM e ICAM-1, estivesse associada à hipertrofia cardíaca (28). Recentemente, observou-se que pacientes com AR apresentam aumento da massa ventricular em comparação com pacientes sem AR, na presença dos mesmos fatores de risco. Dessa forma observa-se um aumento inapropriado da massa ventricular para o tanto de sobrecarga e fatores de risco para esse achado (54).

Em relação aos mecanismos fisiopatológicos e causas da hipertrofia em pacientes com AR, podemos considerar alguns aspectos. Primeiramente, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) acomete frequentemente pacientes com AR. Inflamação, uso de corticoides, resistência insulínica, uso de anti-inflamatório não hormonal são possíveis fatores que justificam maior prevalência de HAS na AR (55). Adicionalmente, grande parte da lesão cardíaca assintomática encontrada na AR é decorrente da HAS (56).

Outro aspecto é que a inflamação e ativação de citocinas e metaloproteases não ocorre apenas localmente nas articulações, mas também de forma sistêmica.

As citocinas $TNF\alpha$, IL6 participam de vias transcricionais que levam a hipertrofia como MAPK, JAK/STAT (36). Embora muito provavelmente exista a participação das citocinas inflamatórias na hipertrofia cardíaca de pacientes com AR, as concentrações séricas desses mediadores não parecem ser bons biomarcadores. Em estudo prévio, não houve evidências de que a inflamação, avaliada por medida da proteína C reativa, interleucina-6, VCAM e ICAM-1, estivesse associada à hipertrofia cardíaca (28). Entretanto, avaliar a inflamação de uma forma mais geral utilizando-se, por exemplo, o DAS-28 mostrou sua associação com ERP (38).

Já as metaloproteases degradam matriz extracelular de colágeno mais elástico, favorecendo a mudança da geometria e deposição de colágeno cicatricial que dará origem a fibrose miocárdica. Sobre as metaloproteases e o coração de pacientes com AR, pouco se sabe sobre o assunto. Em um pequeno estudo a MMP - 9 associou-se à insuficiência cardíaca em 36 pacientes com AR (57).

As metaloproteases agem na matriz extracelular cardíaca (MEC), ou seja, em estruturas que estão fora dos miócitos e fazem parte do interstício do

tecido. A MEC é composta por proteínas, moléculas sinalizadoras, proteases e células que apresentam papel fundamental para estrutura e função cardíaca. O equilíbrio entre síntese e degradação do colágeno acontece por ação de enzimas dependentes de zinco, chamadas de metaloproteases. Existem mais de 25 metaloproteases divididas em collagenases, gelatinases, estromelisinases e metaloproteases de membrana, dependendo da estrutura da MEC que elas degradam. Durante o processo de remodelação cardíaca, as metaloproteases participam das alterações que levam a mudança da massa e geometria do coração. Em especial as gelatinases ou MMP 2 e 9 apresentam suas concentrações séricas elevadas na hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (58).

O fato é que o aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE) e aumento da espessura relativa da parede (ERP), podem permanecer assintomáticos por muito tempo e estão relacionados ao aumento de risco para insuficiência cardíaca e mau prognóstico. Utilizando-se da avaliação de geometria cardíaca, Lieb e colaboradores observaram que os pacientes da comunidade, sem artrite reumatoide, que apresentavam remodelação concêntrica apresentam maior risco para doença coronariana e mal prognóstico. Nesse estudo, a idade, sexo, hipertensão e obesidade foram os principais determinantes da massa ventricular (26).

I.III Artrite Reumatoide, Obesidade e o Coração

A composição corporal em pacientes com artrite reumatoide apresenta características específicas. A atividade inflamatória sistêmica, a resistência insulínica, redução da secreção de hormônios anabólicos, como o GH, favorecem a redução da massa muscular associada à manutenção ou até mesmo sobrepeso. Esse fenótipo foi denominado caquexia reumatoide. De fato, atualmente, 60% dos pacientes com AR apresentam-se em sobrepeso.

Estudos evidenciaram que apenas 1% dos pacientes com AR apresentaram diagnóstico de desnutrição, quando avaliados pelo índice de massa corporal (IMC). Mas quando esses pacientes foram avaliados quanto à sarcopenia

atingiu 20% das mulheres (60). A sarcopenia é diagnosticada quando há redução da massa magra e da função muscular que pode ser avaliada pela força de preensão manual. Adicionalmente, o sobrepeso aumenta o risco do paciente apresentar AR, sendo dessa forma, comumente presente no curso da doença (51, 52).

Independentemente da AR, utilizando-se da avaliação de geometria cardíaca, Lieb e colaboradores observaram que os pacientes da comunidade, que apresentavam remodelação concêntrica, tem maior risco para doença coronariana e mal prognóstico. Nesse estudo, a idade, sexo, hipertensão e obesidade foram os principais determinantes da massa ventricular (59). Em estudo que avaliou o aumento da massa ventricular em pacientes com e sem AR, evidenciou que a presença de AR, HAS e aumento da cintura abdominal foram fatores de risco para esse desfecho (61).

Entretanto, nenhum desses trabalhos avaliou separadamente a massa magra e massa de gordura na AR e sua relação com o coração. A massa magra e massa de gordura podem ser avaliadas, por exemplo, por bioimpedância elétrica ou densitometria por dupla emissão de radiação X (DEXA). A DEXA permite a avaliação da massa magra dos quatro membros ajustado pela estatura, que chama-se índice de massa apendicular (IMA) e também a gordura do tronco, que, ao ser ajustada pela estatura chama-se índice de massa de gordura do tronco (IMGT). A bioimpedância elétrica (BIA) por meio das medidas de resistência e reatância, estima a massa magra, massa de gordura, o ângulo de fase (AF) e a quantidade de água intra e extracelular. O ângulo de fase avalia a integridade celular. A razão entre água intra e extracelular deve ser próximo a 2,0. Portanto valores próximos de 1,0 sugerem aumento da água extracelular, ou seja, presença de edema (62).

De fato, avaliar a composição corporal traz algumas informações relevantes. Em estudo na população geral, os indivíduos foram divididos em 4 grupos: IMA > mediana e IMGT < mediana; IMA > mediana e IMGT > mediana; IMA < mediana e IMGT < mediana; IMA < mediana e IMGT > mediana. Observou-se que os dois grupos com menor IMA apresentaram maior mortalidade

cardiovascular e por todas as causas (63). Em outro trabalho, observou-se que a massa de gordura associou-se com hipertrofia cardíaca (64).

Nem sempre esses métodos estão disponíveis no dia a dia. Então, medidas antropométricas muitas vezes são utilizadas para se fazer essa estimativa. A espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) é a única medida direta de algum grupo muscular. Embora não seja tradicionalmente utilizada na avaliação antropométrica como um indicador de massa magra global, essa medida tem sido associada ao prognóstico de algumas doenças (65).

Em especial no paciente com AR a avaliação de medidas que envolvem as mãos, como EMAP e força de preensão manual (FPM), devem ser interpretadas com cautela. Não encontramos na literatura estudos que avaliassem a medida do EMAP. Em relação à força de preensão manual, já fora realizada em pacientes com AR, com mediana de 15kgf, mostrando que a mediana da medida é inferior aos pacientes sem AR. Nestes o valor é menor que 18 Kgf.

Portanto, pelo exposto acima, considerando que: 1) pacientes com AR apresentam maior chance de desenvolverem alterações morfológicas cardíacas como hipertrofia e alteração de geometria, 2) inflamação e hipertensão participam da fisiopatologia envolvida na remodelação cardíaca, mas ainda faltam mecanismos a serem elucidados, 3) existe alta prevalência de sobrepeso em pacientes com AR com possibilidade de haver diminuição de massa magra associada ao aumento da massa de gordura, 4) o excesso de peso também explica a remodelação cardíaca em pacientes com e sem AR. O presente estudo tem por objetivo avaliar a associação da massa magra, massa de gordura e outras variáveis antropométricas e de composição corporal com remodelação e disfunção cardíaca em pacientes com AR.

II. HIPÓTESE

Variáveis da composição corporal e inflamação associam-se às alterações morfofuncionais cardíacas em pacientes com AR.

III. OBJETIVO

Avaliar se variáveis que indiquem composição corporal e marcadores de inflamação associam-se com alterações morfofuncionais cardíacas.

IV. CASUÍSTICA E MÉTODOS

IV.I Delineamento

Os pacientes do ambulatório de artrite reumatoide foram convidados a participar do estudo após avaliação de critérios de inclusão e exclusão. Este estudo apresenta um desenho transversal e foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa, CEP - 4135 - 2012.

O critério de inclusão era ser portador de artrite reumatoide.

Os critérios de exclusão eram: ter o diagnóstico de insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, valvulopatias, fibrilação atrial, infecção ativa e/ou insuficiência renal crônica.

Ao aceitarem participar do estudo foram orientados a ler, esclarecer dúvidas e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo I)

Para a estimativa do tamanho da amostra, consideramos em 16% a presença de hipertrofia cardíaca em pacientes com artrite reumatoide, baseados em trabalhos prévios (28). Utilizamos a fórmula de Fisher e Belle, considerando intervalo de confiança de 95%, erro amostral de 10% e obtivemos tamanho amostral de 51 pacientes. Devido ao fato de existirem vários fatores que influenciam os padrões de remodelação cardíaca, como hipertensão e idade avançada, optamos por aumentar o tamanho da amostra para 70 pacientes.

Os pacientes incluídos foram submetidos à avaliação clínica, feita por médico reumatologista, para a análise dos achados clínicos articulares, como número de articulações com dor e número de articulações com edema. Foi utilizado o índice de atividade da doença "*Disease Activity Score*" (DAS28), que faz-se da avaliação de 28 articulações com dor e/ou edema e a proteína C reativa para o seu cálculo. Esses dados são realizados com o auxílio de uma calculadora específica.

Esse índice DAS28 requer uma fórmula complexa que inclui raiz quadrada de logaritmo neperiano e necessita de um instrumento tecnológico para seu cálculo. Este pode ser feito segundo a fórmula:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \text{sqrt}(\text{tender28}) + 0.28 \times \text{sqrt}(\text{swollen28}) + 0.70 \times \ln(\text{PCR}) + 0.014.$$
 (Sqrt = raiz quadrada; tender = dor; swollen = edema; PCR = proteína C reativa).

O resultado desta fórmula é facilmente obtido através de calculadoras programadas, disponível em URL www.das-score.nl, www.4s-dawn.com.

A avaliação da atividade clínica usando o DAS28 define que existe remissão da AR quando a sua pontuação é inferior a 2,6; atividade leve se o resultado estiver entre 2,6 e 3,2 pontos; atividade moderada entre 3,2 a 5,1 e atividade intensa acima de 5,1 pontos. Pontuação máxima do índice DAS28 é 10. (66)

Os pacientes eram questionados quanto ao diagnóstico prévio de hipertensão e se faziam uso de medicações anti-hipertensivas. Tabagistas foram considerados os pacientes que reportaram uso prévio ou de rotina de cigarros. No mesmo momento, foram submetidos à coleta de sangue (cerca de 20 ml) para avaliação laboratorial. O sangue foi encaminhado para o laboratório de análises clínicas da FMB/Unesp, para realização de exames de rotina, proteína C reativa e metaloprotease 2 e 9. Em seguida os pacientes eram encaminhados para o setor de radiologia desta mesma instituição, para realização de doppler-ecocardiografia transtorácica, com objetivo de ser feita a avaliação estrutural e funcional do coração.

Os pacientes foram avaliados ainda quanto a composição corporal. Foram realizadas medidas de peso, altura, IMC, EMAP, FPM, BIA, DEXA.

IV.II Método

IV.II.I Doppler-ecocardiografia transtorácica

Os exames doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando o equipamento General Electric (GE) Vivid S6, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e

analisadas seguindo-se as recomendações da American Society of Echocardiography (30, 67) e o Consenso Canadense de análise de fluxos (68).

Variáveis morfológicas:

- Diâmetros máximo e mínimo do átrio esquerdo (cm): AEs e AEd, respectivamente;
- Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (cm): VED e VES, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (cm): SIVd e PPd, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular (ERP) = $(2 \times \text{PPd}) / \text{VED}$;
- Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(\text{SIVd} + \text{PPd} + \text{VED})^3 - (\text{VED})^3]\} + 0,6$ (30, 67);
- Índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE / SC , sendo MVE a massa do ventrículo esquerdo e SC a superfície corporal (30, 67);
- Área do ventrículo direito (AVD): obtida por meio de planimetria efetuada no plano apical, quatro câmaras, durante a sístole e a diástole;
- Dimensões do átrio direito (AD): obtidos como eixos máximos, transversal e longitudinal, no plano apical, quatro câmaras, durante a sístole.

Variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo:

- Fração de ejeção do VE (FE) - obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula: $(\text{VED}^3 - \text{VES}^3) / \text{VED}^3$ e por meio do método de Simpson biplano (FE_{Sp});
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%ΔAD) = $[(\text{VED} - \text{VES}) / \text{VED}] \times 100$;
- Volume sistólico (VS, ml) = $\text{VSVE} \times \text{VTI}$, onde VSVE corresponde à área sistólica da via de saída do VE e VTI é a integral de tempo-velocidade do fluxo sistólico pela VSVE;

- Débito cardíaco (L/min)= FC x VS, onde FC é a frequência cardíaca (batimentos/min);

Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo:

- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms): correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E' e a sua extrapolação para a linha de base;
- Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms): correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;

Determinações de aumento da massa, da espessura relativa da parede e padrões de geometria

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica será efetuado utilizando-se o valor de IMVE >95 g/m², para mulheres e > 115g/m², para homens (30, 67).

O diagnóstico de aumento da espessura relativa da parede foi considerado quando superior a 0,42.

Os pacientes foram classificados como portadores de 4 diferentes padrões de geometria ventricular (29):

- normal: MVE normal e ERP ≤0,42
- remodelação concêntrica: MVE normal e ERP > 0,42
- hipertrofia excêntrica: MVE aumentada e ERP ≤ 0,42
- hipertrofia concêntrica: MVE aumentada e ERP > 0,42

No presente estudo, o alargamento do átrio esquerdo medido pela área do átrio esquerdo ajustada pela estatura foi utilizado como parâmetro de disfunção diastólica (49, 67). Foram também medidas as velocidades da onda E

(E) e da onda A (A) da válvula, a razão E / A, o tempo de desaceleração da válvula mitral. A disfunção diastólica foi considerada quando o átrio esquerdo / superfície foi superior a 2,3cm / m² (49).

Disfunção sistólica foi definida como fração de ejeção <50% avaliada pelo método de Simpson.

IV.II.II Avaliação Nutricional

Dados Antropométricos

A massa corporal foi medida utilizando-se balança, a estatura com estadiômetro e o IMC foi calculado pela fórmula peso/estatura².

Foram considerados os seguintes pontos de corte:

- IMC < 18,5 kg/m²: abaixo do peso
- IMC 18,5 a 24,9 kg/m²: peso normal
- IMC 25 a 29,9 kg/m²: sobrepeso
- IMC ≥ 30 kg/m²: obesidade

Para a medida da espessura do músculo adutor do polegar foi utilizado adipômetro da marca Lange® (Cambridge Scientific Industries, Cambridge, Maryland, England), com pressão constante de 10 g/mm² na superfície de contato, com precisão de 1 mm e escala de 0-65 mm. O valor anotado foi à média de três medidas consecutivas.

Bioimpedância elétrica

Os pacientes foram orientados a ficarem de jejum por pelo menos 4 horas, não ingerirem cafeína e não realizarem atividade física na véspera do exame. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal, com as pernas afastadas e as mãos abertas para baixo e separadas do corpo, foram colocados dois eletrodos na mão direita, sendo o primeiro na base do dedo médio e o segundo pouco acima da articulação do punho; e dois eletrodos no pé direito, sendo o primeiro na base do dedo médio e o segundo próximo à articulação do tornozelo

(69). A avaliação foi feita com o aparelho tetrapolar de frequência única (Biodynamic-450, 800 μ A; 50 kHz) e o ângulo de fase foi calculado da seguinte forma: $(\text{resistência}/\text{reatância}) \times (180/\pi)$.

As variáveis fornecidas pela BIA e utilizadas no presente trabalho foram:

- O índice de massa magra (IMM): $\text{Peso em kg da MM (massa magra total)} / e^2$ (estatura ao quadrado). Normal: $>15\text{kg/m}^2$ (mulher) e $>17\text{kg/m}^2$ (homem).
- Índice de Massa Gorda (IMG): $\text{peso em Kg de gordura total}/e^2$.
- Ângulo de Fase.
- Água intracelular (AI) e Água extracelular (AE)

Força de preensão palmar

A força de preensão palmar foi medida com dinamômetro ajustável SAEHAN GRIP (Saehan Corporation, S.Korea). Todas as medidas foram realizadas com a mão não dominante. Os pacientes realizavam três tentativas e o maior valor foi registrado. Entre as três tentativas foi dado descanso de 1 minuto para minimizar os efeitos da fadiga. Durante o teste, o paciente foi encorajado a realizar a maior força possível.

Valores considerados:

- FPM (Força de preensão Manual) $< 18\text{ kgf}$ para pacientes da comunidade.
- FPM $< 15\text{ kgf}$ para pacientes com AR.

Consideramos esse valor de 15 kgf para pacientes com AR baseado em estudo prévio que mostrou que esses pacientes já apresentam menor FPM que indivíduos saudáveis (70).

Densitometria por dupla emissão de raios-X

Este método utiliza um tubo de raio-x que direciona 2 níveis de energia através do corpo. As doses de radiação efetiva que são envolvidas nas medições de corpo inteiro são pequenas (μSv 5-7). Massa de gordura, massa magra e massa óssea são quantificadas utilizando cálculos complexos baseados

nas propriedades de atenuação dos fótons, que são medidos pelo detector da Marca Hologic (NASDAQ: HOLX, EUA, 2008). A quantificação automatizada das massas corporal total e regional de tecido foi realizada com ajuda de software próprio.

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal; a digitalização retilínea do corpo divide o mesmo em uma série de pixels, sendo que em cada um a atenuação de fótons é medida em duas diferentes energias. A razão entre as atenuações das energias é referido como o valor de R. A abordagem do método DXA assume que a composição corporal é constituída por três componentes que são distinguíveis por suas propriedades de atenuação de raios-X: gordura, mineral óssea e livre de gordura ou tecido magro. Durante a digitalização do corpo as medidas são feitas em uma profundidade de 1 a 30 cm. Medidas de corpo inteiro e regionais (membros superiores, membros inferiores e troncos), dos três componentes, gordura, massa magra e densidade mineral óssea, são obtidas em porcentagem (71, 72).

As variáveis consideradas para este estudo foram:

- IMA: índice de massa apendicular [soma das massas magras (MM) dos membros superiores e membros inferiores/e²]. Essa medida é considerada uma das mais acuradas para se definir a massa magra. Portanto, foi utilizada como um dos desfechos na análise de regressão logística. Normal: > 5,45kg/m².
- IMM: índice de massa magra (MM total/e²): 15 kg/m².
- IMG: índice de massa de gordura (MG total/ e²).

Definições para as alterações de massa magra

A massa magra foi avaliada das seguintes formas:

- Sarcopenia: IMA< 5,45 kg/m² e FPM ≤ 18 kgf para AR
- Presença de obesidade sarcopênica: Sarcopenia e Porcentagem de gordura avaliada pelo DXA> 35%
- Menor massa magra/maior massa de gordura: IMA < mediana e IMG > mediana da população do estudo

- Maior massa magra/maior massa de gordura: IMA > mediana e IMGT > mediana da população do estudo
- IMM<P25% e IMG>P75% da população em geral não doente
- IMM< P25% e Porcentagem de gordura acima de 30% em mulheres e acima de 20% para homens.

IV.II.III Metaloprotease 2 e 9

A atividade das metaloproteases 2 e 9 foram obtidas por zimografia, como descrito por Halldin M. et al. (73). A proteína do soro foi quantificada, utilizando método de Bradford. As amostras (1000 microlitros de cada) foram diluídas em tampão da amostra contendo 0.5 M Tris, pH 6.8; glicerol 100%, e 0.05% de azul de bromofenol. O gel de separação utilizado foi de poliacrilamida a 8% e 1% de gelatina e a corrida foi realizada com aparato Bio-Rad mini-protean, a 80 V por 2 horas.

Após a corrida o gel foi lavado em 2,5% triton X-100 e em tampão tris-HCL 50mM pH 8,4. Em seguida o gel foi incubado por 18 horas em tampão tris-HCL 50mM pH 8,4 com 500mM de CaCl₂.

Após a incubação o gel foi corado com coumassie blue 2,5% por 1 hora e descorado com solução de 30% metanol e 10% ácido acético. Os géis foram fotografados em UVP, UV, White Darkhon e o programa a ser utilizado para avaliar a densidade óptica da banda que aparece por digestão da gelatina do gel foi o Gelpro (73).

V. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados que apresentaram distribuição normal foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Os dados que apresentaram distribuição não paramétrica foram expressos em mediana e percentis 25 e 75.

Entre os grupos de comparações dados categóricos foram realizados por teste de χ^2 e variáveis contínuas comparadas por Anova de uma via.

A regressão linear ou logística foi usada para prever anormalidades no aumento do IMVE, aumento ERP, função sistólica e diastólica. Hipertensão, tabagismo, idade, gênero, duração da doença, DAS 28, uso de biológico, todas as variáveis de composição corporal e as metaloproteases foram avaliadas de maneira univariada.

O tabagismo, o tempo de doença não se associaram às alterações morfofuncionais e portanto não foram utilizados nos ajustes das regressões.

DAS 28 também não se associou às alterações morfofuncionais cardíacas. Mas mesmo assim, ajustamos as avaliações por esse dado como marcador de atividade da doença. O uso de biológicos se associou com a massa do VE na avaliação univariada. Portanto, foi utilizado como ajuste na avaliação desse desfecho.

As variáveis de composição corporal e MMP foram ajustadas por HAS, sexo, idade e DAS-28 em todas as análises.

O nível de significância foi considerado de 5%. O programa estatístico utilizado foi SigmaStat 3.5 for Windows.

VI. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados

Foram estudados 70 pacientes com AR, sendo 80% mulheres, 45% apresentam hipertensão, 27% tabagistas, 5% diabéticos e 52% estão em tratamento com agentes biológicos. A média de tempo de doença foi de 137 meses. Em média a atividade da doença era leve DAS-28 = 2,7, sendo 53% em remissão, 21,0% em atividade leve e 26% em atividade moderada.

A avaliação da antropometria, função muscular e composição corporal avaliada por BIA e DEXA estão descritos na tabela 1, na qual observa-se que em média os pacientes apresentam-se em sobrepeso, com massa magra dentro dos limites esperados.

Considerando o IMC, 36% dos pacientes são obesos e 68% apresentam sobrepeso e obesos. O diagnóstico de sarcopenia apareceu em 14,2% dos pacientes, 20% apresentam IMA menor que a mediana e IMGT maior que a mediana da população desse estudo. Quando considerado a população geral, 27% apresentam IMM inferior ao P25%, 21% apresentam IMG superior ao P75%. Nenhum paciente apresentou IMM<P25% e IMG>P75% ao mesmo tempo e 89% apresentam porcentagem de gordura acima do limite superior, 19% apresentam gordura acima do limite superior e IMM<P25%.

A tabela 2 mostra a avaliação ecocardiográfica com variáveis morfológicas e funcionais do coração. Observa-se que em média, a ERP é acima do normal, o IMVE e a função sistólica são normais e 48% apresentam disfunção diastólica.

Na tabela 3, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a atividade da doença: Remissão, Leve e moderada. Observa-se que a MMP-9 foi maior na atividade moderada e a massa de gordura maior na atividade leve.

As tabelas 4 a 9 mostram as regressões lineares e logísticas em busca da associação de fatores clínicos, antropométricos, de composição corporal e marcador de atividade inflamatória e características morfofuncionais cardíacas.

As tabelas 4 e 5 mostram a associação de variáveis clínicas, antropométricas, de composição corporal e de marcadores inflamatórios com a ERP, de forma linear e de forma categórica, prevendo o aumento da mesma. Observa-se que IMM, IMGT>/IMA>, Pro MMP9 ngal associaram-se com maior ERP.

Pro MMP-9 não se associou-se com ERP, aumentando a chance para esse desfecho em 3,4 vezes. Houve uma tendência para que a IMA (tabela 4) e IMM e IMA (tabela 5) se associasse com ERP.

As tabelas 6 e 7 mostram que o IMM e IMA associaram-se a maior massa ventricular. Houve tendência para que o IMC e a presença de IMGT>/IMA> explicassem esse desfecho. Nenhuma variável associou-se com hipertrofia cardíaca.

As tabelas 8 e 9 referem-se a função diastólica e sistólica respectivamente. Houve uma tendência para que o IMG BIA e IMM (ambos na tabela 8) explicassem esse desfecho. Nenhuma variável explicou a função sistólica.

Discussão

Primeiramente discutiremos as características da população estudada. Os pacientes do estudo em sua maioria são do sexo feminino de meia idade, assim como descrito na literatura (9, 73, 74). Observa-se que quase metade desses pacientes apresentam HAS. De fato, existe maior prevalência de hipertensão em pacientes com artrite reumatoide, provavelmente por causa da inflamação crônica, uso de esteroides e anti-inflamatórios (55, 75).

Grande parte dos pacientes apresenta-se com doença leve ou em remissão (74%) e metade deles faz uso de biológicos. Esses dados mostram que estão com tratamento otimizado e que talvez as manifestações sistêmicas não sejam tão intensas, pois a maioria da população está com a doença controlada. De fato, recomenda-se que a meta de tratamento é, pelo menos, deixar os pacientes em doença leve (2).

Sobre a composição corporal, essa foi avaliada de diferentes maneiras, com métodos simples como o IMC e EMAP, mas também com métodos mais elaborados.

A bioimpedância utilizada foi de frequência única. As vantagens são o fato de ser portátil e de fácil realização e de conseguir avaliar a quantidade de água do organismo. Também consegue avaliar o ângulo de fase que reflete a integridade celular. Como desvantagem, a unifrequência, avalia a corrente em apenas uma direção, pode sofrer influência do estado de hidratação e também da

assimetria de membros (61). Na população observa-se que a avaliação da BIA mostrou que há retenção de água porque a razão AI/AE que deveria ser próxima de 1,5 considerando 60% de água no compartimento intracelular, é próxima a 1,0. Essa razão AI/AE mais próxima de 1,0 sugere presença de edema por aumento da água extracelular.

A DEXA, por sua vez é considerada mais precisa que a BIA unifrequência, entretanto não consegue avaliar a porcentagem de água, de forma que se houver edema, esse será computado como massa magra (76, 77).

Em relação à avaliação da composição corporal em pacientes com AR, observa-se uma redução na frequência da caquexia clássica, que é caracterizada por edema, inflamação crônica, fraqueza e diminuição do apetite. Ocorre também aumento do que se chama caquexia reumatoide, caracterizada por aumento e manutenção do peso corporal associado à diminuição de massa magra. Não existe um critério único proposto para essa definição, de caquexia reumatoide. Elkan e colaboradores propuseram definição baseada nos pontos de corte $IMM < P25\%$ de uma população geral e $IMG > P50\%$ dessa mesma população. Engwal et al propuseram pontos de corte $IMM < P10\%$ e $IMG > P90\%$. (78, 79, 80). A frequência de caquexia reumatoide nesses estudos foi em torno de 38% e 20%, respectivamente. Em nosso estudo utilizamos os critérios propostos por Elkan e Engwal consideramos os valores de referência da população geral proveniente do NHANES 1999-2004 (81). Nossa população não apresentou nenhum paciente com a concomitância de $IMM < P25\%$ e $IMG > P50\%$. Talvez a presença de edema esteja superestimando a massa magra e por isso não encontramos a presença dos achados acima. Entretanto, quando avaliamos a concomitância de $IMM < P25\%$ e porcentagem de gordura acima do limite normal, que é 20% para homem e 30% para mulher, observamos a presença de 18% de pacientes nessa condição, semelhante aos dados do estudo de Engwal.

Considerando apenas a IMC, observa-se que a maioria dos pacientes está em sobrepeso e 34% são obesos (33% dos homens e 36% das mulheres). Há algum tempo, Stavropoulos-Kalinoglou sugeriram que os pontos de corte para sobrepeso em pacientes com AR deveria ser 23 kg/m² para sobrepeso e >28kgm² para obesidade. O objetivo é iniciar a atenção para os riscos de se ter obesidade precocemente, evitando maiores riscos impostos por esta condição. Observamos

em nosso estudo que os pacientes com atividade leve apresentaram maior massa de gordura, talvez porque na atividade moderada já houvesse componente maior de inflamação e catabolismo do que na atividade mais leve.

Elkan e colaboradores observaram que 20% das mulheres e 40% dos homens eram obesos em seu estudo. Em nosso trabalho chama a atenção o fato de haver 90% dos pacientes com porcentagem de gordura acima do normal. Do ponto de vista da fisiopatologia da caquexia reumatoide, observa-se que a inflamação crônica com liberação de citocinas pode induzir resistência à insulina. Adicionalmente a artrite faz com que o paciente tenha imobilidade e use corticoide. Assim, resistência insulínica, imobilização, corticóide são fatores que favorecem o ganho de massa de gordura dos pacientes com AR (78).

Os mesmos fatores que promovem o ganho de peso, também favorecem a redução de massa muscular (78). Assim, investigamos também a sarcopenia em nosso estudo. Embora pacientes com AR apresentem mediana da força de preensão manual menor que a população geral, optamos por considerar pontos de corte da população sem doença (69). Assim, 14,2% de nossos pacientes apresentam sarcopenia.

Outra classificação que avaliamos foi IMA menor que a mediana e IMGT > mediana. Essa classificação foi baseada no estudo de Lieb e colaboradores que observou que a massa magra reduzida associada a maior gordura do tronco ou não, associou-se com risco cardiovascular (26).

Após definirmos os diagnósticos nutricionais, as medidas dessa avaliação foram associadas com a remodelação cardíaca.

Em relação a remodelação ventricular na AR, Cioff e colaboradores observaram que 2/3 dos pacientes com AR estudados por eles apresentavam aumento da massa do ventrículo esquerdo (60). O diagnóstico de AR e a circunferência da cintura associaram-se de forma independente a maior massa do VE. A remodelação concêntrica também é bastante frequente (82). Em nosso estudo, observamos 38% de pacientes com IMVE acima do normal. Adicionalmente também vimos que, a média da espessura relativa da parede do VE estava acima do normal, sendo que 60% dos pacientes apresentavam esse padrão. Apresentar aumento da ERP mostra padrão de geometria concêntrica, ou

seja, ERP elevada e IMVE elevado significam hipertrofia concêntrica. ERP elevada e IMVE normal remete a remodelação concêntrica (60).

Essas alterações cardíacas, como hipertrofia (aumento do IMVE) e alteração de geometria (em que se considera o IMVE e a ERP) podem permanecer assintomáticos por muito tempo. Além disso, aumentam o risco para insuficiência cardíaca e mortalidade (7, 26). Felizmente, o controle de fatores de risco como obesidade e HAS, podem reverter as alterações (26). Por isso é de fundamental importância estudar fatores que podem levar a remodelação cardíaca em população de risco para essas alterações.

A hipertensão, sem dúvidas foi o fator que apareceu como preditor de todos os desfechos. Assim, como Midtbo que estudou 134 pacientes com AR e 102 pacientes controles, os pacientes hipertensos com AR apresentaram maior frequência de alteração da geometria cardíaca e de forma assintomática (76).

Alguns estudos mostraram que a atividade da doença, avaliada por DAS-28, associou-se com a massa cardíaca. No nosso estudo não observamos essa associação, bem como não observamos a associação do tempo de doença. Como aproximadamente 70% dos nossos pacientes possuem atividade leve ou remissão, talvez o DAS-28 não seja sensível o bastante para se associar a massa ventricular.

Desta forma, avaliamos também as metaloproteases, como um marcador de atividade inflamatória que não é utilizada na rotina clínica, mas sim em pesquisas. As metaloproteases séricas 2 e 9 também chamadas de gelatinases são parte crucial da fisiopatologia da AR pois participam da lesão articular. Entretanto alguns estudos sugerem que as concentrações séricas de MMP também estão aumentadas na AR e podem levar a implicações cardíaca (57). A avaliação das MMPs séricas podem ser realizadas por zimografia, método em que o gel de eletroforese é acrescido de gelatina e as gelatinases ou metaloproteases 2 e 9 degradam essa gelatina marcando o gel. Na avaliação sérica aparecem 4 bandas: Peso molecular (PM) 225Kd - homodímero da MMP-9; PM 130 - pro MMP-9 ligada a neutrophil gelatinase-associated lipocalin form (pro MMP-ngal); PM92 Kd - Pro MMP-9 e PM 72Kd - Pro MMP-2. Todas elas são ativadas ao incubar o gel com solução de cálcio e zinco. Nosso estudo mostrou de forma interessante, que a HDP MMP-9 está aumentada em pacientes com maior atividade da doença.

Em relação aos desfechos, ao avaliarmos massa ventricular, hipertrofia ventricular, espessura relativa da parede de forma linear ou categórica e as funções cardíacas, fizemos o ajuste pela presença de hipertensão, sexo, idade e atividade da doença avaliada pelo DAS-28.

A MMP-9 aumentou em 3,4 vezes a chance do paciente com AR apresentar aumento da ERP. Estudo realizado em pacientes com AR e com doença cardíaca reumática, mostrou que as concentrações séricas de MMP-9 estavam associadas a insuficiência cardíaca (57). Adicionalmente, MMP2 e 9 parecem estar reguladas positivamente na hipertensão e insuficiência cardíaca (58).

Sobre a composição corporal, observamos que a massa magra associou-se com a massa ventricular e com a espessura relativa da parede, mas a massa de gordura não se associou. Esperávamos o contrário, pois Markus et al avaliou mais de 1000 pacientes com avaliação da composição corporal com DEXA e observou que a massa de gordura explicou a massa ventricular. Adicionalmente, Cioffi mostrou que a circunferência da cintura associou-se com a massa do VE. Nossa hipótese é que os métodos para avaliação da composição corporal exibem falhas, uma delas é o fato da DEXA computar a massa de água como massa magra. Então é possível que a retenção hídrica possa superestimar essa massa magra e promover essa associação. A bioimpedância utilizada de frequência única é mais simples e talvez não tenha a acurácia de outros aparelhos como a bioimpedância de frequência múltipla. Além disso, os resultados da bioimpedância variam de acordo com o aparelho (76). A DEXA, embora seja considerada de boa acurácia, em indivíduos muito magros ou na presença de edema pode não ser tão precisa quanto métodos que avaliam 4 compartimentos. A água é medida como massa magra, então pode haver superestimação de massa magra e subestimação de massa de gordura. Em pacientes em diálise esse fato já fora observado (77).

Outro dado interessante é que o EMAP também se associou a remodelação cardíaca. Estudar a mão do paciente com AR é bastante controverso, pois existe doença local. Talvez o edema, o acometimento da articulação possa aumentar o EMAP e esse maior acometimento está associado a ERP (64, 83).

VII. CONCLUSÃO

Em conclusão, pacientes com AR, predominantemente controlada, apresentam maior frequência de HAS, obesidade, porcentagem de gordura e espessura relativa da parede aumentada.

Nesse estudo, HDP MMP - 9 e Pró - MMP - 9 sérica associaram-se com níveis séricos maiores na AR moderada e com aumento da ERP, respectivamente. Pró metaloproteases - 9 séricas podem ser uma nova possibilidade de indicador de atividade inflamatória e remodelação cardíaca.

Em relação à composição corporal, massa magra se associou a massa do coração, provavelmente pela retenção hídrica e infiltração de gordura na massa magra dos pacientes.

Esse estudo reforça a necessidade de novas pesquisas sobre os fatores que podem levar pacientes com AR a apresentarem doenças cardíacas.

TABELAS

Tabela 1. Avaliação antropométrica da composição corporal e função muscular nos pacientes com Artrite Reumatoide

Variáveis	Média	± DP
IMC (Kg/m ²)	27,606	5,951
EMAP	19,152	5,302
Hand Grip	18,183	8,658
BIA		
IMG BIA	10,027	3,968
IMM BIA	17,928	3,117
AF	7,127	2,365
DXA		
IMGT	4,774	1,722
IMM	17,171	2,736
IMG	9,509	3,496
IMA	7,068	1,393

DP- desvio padrão; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor do polegar; Hand Grip- força preensão manual; BIA- bioimpedância; IMG- índice massa gordura total; IMM- índice de massa magra total; AF- angulo de fase; DXA- Absortividade de raios-X de energia dupla; IMGT- índice massa gordura tronco; IMA- índice massa apendicular.

Tabela 2. Dados funcionais e morfológicos avaliados pelo ecocardiograma de pacientes com Artrite Reumatoide

Variáveis	Média	± DP
TRIV	103,5	16,697
TDE	250,19	55,143
VmxE	71,322	16,439
VmxA	69,133	18,528
E/A	1,051	0,397
FE (simp)	69,002	7,363
IMVE	92,743	15,973
DDVE	46,38	2,002
DSVE	27,487	2,1
AE	38,185	2,739
PP	10,012	1,279
SIV	10,134	1,186
ERP	0,439	0,0531

DP- desvio padrão; TRIV- tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE- tempo de desaceleração da onda E; VmxE- velocidade máxima onda E; VmxA- velocidade máxima onda A; E/A- onda E/ onda A; FE (simp)- fração ejeção (simpson), IMVE- índice de massa ventrículo esquerdo (VE); DDVE- diâmetro diastólico VE; DSVE- diâmetro sistólico VE; AE- átrio esquerdo; PP- parede posterior; SIV- septo interventricular; ERP- espessura relativa da parede.

Tabela 3. Comparação entre a avaliação clínica, composição corporal, morfometria e função cardíaca e metaloproteases, de acordo com a atividade da Artrite Reumatoide avaliada pelo DAS-28

	REMISSÃO 37	LEVE 15	MODERADO 16	P
AVALIAÇÃO CLÍNICA				
DAS-28	2,1 (1,63-2,39)	2,89 (2,75-3,01) [#]	3,7 (3,45-4,12) ^{* ·}	<0,001
Idade	51,0±10,6	53,5±7,71	55,7±11,1	0,18
Sexo feminino %, (n)	77%(29)	84%(13)	81%(13)	0,78
HAS	62,7% (23)	47,3% (7)	47,6 (8)	0,375
IMC (Kg/m ²)	27,16±6,06	28,83±4,22	28,44±6,67	0,53
EMAP	19,39±5,16	19,52±4,98	18,64±6,20	0,864
Hand Grip	19,67±9,60	17,14±8,52	16±7,05	0,336
Tabagismo	20,93% (8)	26,31% (4)	28,57% (5)	0,772
Uso de biológico	46,5% (17)	58% (9)	62% (10)	0,454
BIOIMPEDÂNCIA				
IMG	9,25 (7,13-13,08)	12,01 (9,52-14,25)	8,75 (6,01-12,19)	0,09
IMM	17,18 (16,37-19,23)	17,63 (16,84-19,45)	17,85 (15,96-20,42)	0,806
AF	6,30 (5,80-7,30)	6,50 (5,80-10,30)	6,85 (5,72-7,12)	0,935
AI/AE	1,09 (1,02-1,49)	1,14 (0,95-2,03)	1,07 (0,99-1,23)	0,969
DEXA				
IMGT	4,50±1,47	5,97±1,66	4,67±1,82	0,01
IMM	17,45±2,86	17,36±1,61	16,83±3,03	0,732
IMG	8,93±3,31	11,80±2,93	9,60±3,32	0,02
IMA	7,31±1,44	6,91±0,88	6,78±1,50	0,354
Sarcopenia	94,87% (35)	94,7% (14)	90,4% (12)	0,782
% gordura > e MM <75	81,3% (31)	84,2% (13)	76,1% (12)	0,803
IMG > P75	77,7% (29)	71,42% (11)	82,35% (13)	0,768
MM P<25	75% (28)	78,5% (12)	64,7% (10)	0,641
ECOCARDIOGRAMA				
FE (simp)	69,53±2,08	70,44±2,43	69,42±2,34	0,29
IMVE	89,74 (76,3-101,6)	90,39 (85,95-100,6)	90,41 (85,27-104,37)	0,751
DDVE	47,0 (46,0-48,0)	46,0 (44,0-48,0)	47,0 (44,0-48,0)	0,739
DSVE	28,0 (26,0-29,0)	27,0 (26,0-29,0)	27,5 (25,75-29,0)	0,841
ERP	0,43±0,05	0,45±0,06	0,43±0,04	0,504
METALOPROTEASES				
HDP mmp 9	0,85 (0,59-1,09)	0,95 (0,67-1,41)	1,37 (1,03-1,48)	0,01
pro mmp 9+NGAL	0,91 (0,47-1,64)	1,32 (0,74-2,02)	1,25 (0,77-1,62)	0,645
pro mmp 9	1,07 (0,86-1,25)	1,00 (0,71-1,11)	1,10 (0,93-1,27)	0,671
pro mmp 2	1,01 (0,92-1,04)	0,98 (0,85-1,04)	1,03 (0,93-1,11)	0,592

DAS-28- escore de atividade de doença por PCR- proteína C reativa mg/dl; HAS- hipertensão arterial sistêmica; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; IMM- índice de massa magra; AF- ângulo de fase; AI/AE- água intracelular/água extracelular; DEXA- densitometria por dupla emissão de raios-X; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; MM- massa magra; P- percentil; FE- fração de ejeção; IMVE- índice de massa do ventrículo esquerdo (VE); DDVE- diâmetro diastólico VE; DSVE- diâmetro sistólico VE; ERP- espessura relativa da parede; HDP- ; homodimero -pro mmp9+NGAL: pro metaloprotease9 +neutrophil gelatinase-associated lipocalin; pro mmp2- pro metaloprotease2.

Tabela 4. Análise de regressão linear de possíveis fatores associados com espessura relativa da parede (ERP)

Variáveis	Coeficiente	SE	P
IMC (Kg/m ²)	0,0009	0,001	0,382
EMAP	0,0036	0,001	<0,001
Hand Grip	0,0014	0,0009	0,139
IMG BIA	0,0002	0,001	0,901
IMM BIA	0,0016	0,002	0,441
AF	-0,0014	0,002	0,556
AI/AE	0,0068	0,009	0,49
IMGT	0,0032	0,004	0,444
IMM	0,0056	0,002	0,033
IMG	0,0009	0,002	0,632
IMA	0,0093	0,005	0,086
Sarcopenia	-0,0169	0,022	0,455
IMGT > e IMA <	-0,0228	0,014	0,128
IMGT > e IMA >	0,0298	0,012	0,016
pro mmp9 ngal	0,0294	0,008	0,003
pro mmp2	0,068	0,043	0,125

SE (standart error) - erro padrão; p- percentil; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; BIA- bioimpedância; IMM- índice de massa magra; AF- ângulo de fase; AI/AE- água intracelular/ água extracelular; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR- proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos e sexo.

Tabela 5. Análise regressão logística multivariada de possíveis fatores associados com aumento da espessura relativa da parede (ERP)

Variáveis	OR	IC (5-95%)	P
IMC (Kg/m ²)	1	(0,90 - 1,11)	0,93
EMAP	1,07	(0,96 - 1,20)	0,168
Hand Grip	0,97	(0,84 - 1,06)	0,537
IMG BIA	1,02	(0,87 - 1,19)	0,787
IMM BIA	1,007	(0,82 - 1,22)	0,946
AF	0,87	(0,68 - 1,10)	0,259
AI/AE	0,7	(0,29 - 1,70)	0,44
IMGT	0,89	(0,63 - 1,27)	0,548
IMM	1,25	(0,98 - 1,61)	0,072
IMG	0,94	(0,79 - 1,11)	0,489
IMA	1,52	(0,96 - 2,39)	0,07
Sarcopenia	0,41	(0,05 - 3,44)	0,417
IMGT > e IMA <	0,57	(0,13 - 2,36)	0,441
IMGT > e IMA >	1,9	(0,55 - 6,53)	0,305
pro mmp9 ngal	3,4	1,04-11,1	0,04
pro mmp2	4,44	(0,05-333)	0,49

OR - odds ratio; IC- intervalo de confiança; p- percentil; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; BIA- bioimpedância; IMM- índice de massa magra; AF- angulo de fase; AI/A- água intracelular/ água extracelular; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR- proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos.

Tabela 6. Análise de Regressão Linear de possíveis fatores associados com Massa Ventrículo Esquerdo

Variáveis	Coefficiente	SE	P
IMC (Kg/m ²)	1,116	0,636	0,084
EMAP	0,77	0,627	0,224
Hand Grip	0,827	0,534	0,127
IMG BIA	0,73	1,04	0,48
IMM BIA	0,08	0,11	0,42
AF	0,11	0,12	0,37
AI/AE	-5,53	5,24	0,29
IMGT	-0,453	2,413	0,852
IMM	3,566	1,457	0,0017
IMG	-0,155	1,15	0,894
IMA	7,782	2,839	0,008
Sarcopenia	-0,23	1,26	0,85
IMGT > e IMA <	-7,779	8,432	0,359
IMGT > e IMA >	12,278	7,077	0,087
prommp9mngal/med	3,97	2,9	0,18
prommp2/med	10,326	11,461	0,374

SE (standart error)- erro padrão; p- percentil; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; BIA-bioimpedância; IMM- índice de massa magra; AF- ângulo de fase; AI/AE- água intracelular/ água extracelular; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR-proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos e sexo. de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular;

Tabela 7. Análise de Regressão Logística Multivariada de possíveis fatores associados com Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

Variáveis	OR	IC (5-95%)	P
Peso (Kg)	1	(0,97 - 1,04)	0,74
EMAP	1,1	(0,98 - 1,23)	0,106
Hand Grip	1,03	(0,95 - 1,12)	0,448
MG BIA	1	(0,94 - 1,67)	0,86
MM BIA	0,97	(0,92 - 1,03)	0,41
AF	0,97	(0,78 - 1,20)	0,79
AI/AE	0,85	(0,38 - 1,92)	0,71
MGT	0,99	(0,85 - 1,14)	0,916
MM	1	(1 - 1)	0,06
MG	1	(1 - 1)	0,767
MA	1,14	(0,97 - 1,34)	0,112
Sarcopenia	0,31	(0,02 - 3,83)	0,368
MGT > e MA <	2,07	(0,64 - 6,68)	0,223
MGT > e MA >	0,25	(0,05 - 1,16)	0,077
pro mmp9	1	(1,00 - 1,00)	0,89
pro mmp2	4,12	(0,08 - 192)	0,47

OR - odds ratio; IC- intervalo de confiança; p- percentil; Kg- quilograma; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; MG- massa de gordura total; BIA- bioimpedância; MM- massa magra; AF- ângulo de fase; AI/AE- água intracelular/ água extracelular; MGT- massa de gordura do tronco; MA- massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR- proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos.

Tabela 8. Análise de regressão logística multivariada de possíveis fatores associados com aumento de disfunção diastólica

Variáveis	OR	IC (5-95%)	P
IMC (Kg/m ²)	1,07	(0,96 - 1,20)	0,181
EMAP	0,99	(0,90 - 1,10)	0,959
Hand grip	1,05	((0,95 - 1,15)	0,285
IMG BIA	1,82	(0,98 - 1,41)	0,07
IMM BIA	1,09	(0,88 - 1,34)	0,425
AF	1,11	(0,87 - 1,41)	0,372
AI/AE	1,68	(0,58 - 4,88)	0,33
IMGT	1,21	(0,81 - 1,81)	0,341
IMM	1,27	(0,97 - 1,66)	0,081
IMG	1,06	(0,87 - 1,29)	0,518
IMA	1,33	(0,79 - 2,23)	0,273
Sarcopenia	0,79	(0,06 - 9,33)	0,851
IMGT > e IMA <	0,65	(0,15 - 2,73)	0,565
IMGT > e IMA >	1,86	(0,53 - 6,52)	0,332
pro mmp9	1,23	(0,55 - 2,70)	0,607
pro mmp2	1,42	0,00-14,5	0,55

OR - odds ratio; IC- intervalo de confiança; p- percentil; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; BIA- bioimpedância; IMM- índice de massa magra; AF- angulo de fase; AI/A- água intracelular/ água extracelular; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR- proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos.

Tabela 9. Análise de regressão linear de possíveis fatores associados com fração de ejeção

Variáveis	Coefficiente	SE	P
IMC (Kg/m ²)	-0,073	0,04	0,139
EMAP	0,05	0,05	0,318
Hand Grip	0,016	0,043	0,71
IMG BIA	0,004	0,082	0,956
IMM BIA	-0,051	0,101	0,613
AF	0,077	0,111	0,488
AI/AE			
IMGT	0,239	0,191	0,216
IMM	-0,057	0,125	0,65
IMG	0,124	0,094	0,194
IMA	-0,154	0,251	0,543
Sarcopenia	0,312	1,037	0,764
IMGT > e IMA <	-0,249	0,581	0,67
IMGT > e IMA >	0,558	0,68	0,415
pro mmp9	0,091	0,419	0,828
pro mmp2	-0,727	1,952	0,711

SE (standart error)- erro padrão; p- percentil; IMC- índice de massa corporal; Kg- quilograma; m²- metro quadrado; EMAP- espessura músculo adutor polegar; Hand Grip- força preensão manual; IMG- índice massa de gordura total; BIA- bioimpedância; IMM- índice de massa magra; AF- ângulo de fase; AI/AE- água intracelular/ água extracelular; IMGT- índice de massa de gordura do tronco; IMA- índice de massa apendicular; pro mmp9- pro metaloprotease9; pro mmp2- pro metaloprotease2. Ajustado para DAS 28 - Escore de Atividade de Doença por PCR-proteína C reativa mg/dl; hipertensão, idade em anos e sexo.

VIII. REFERÊNCIAS

1. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA et al. Comparing the effects of tofacitinib, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative techniques. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1024 - 1033.
2. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):135-174.
3. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-11.
4. [Portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumatide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumatide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf).
5. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:589-604.
6. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4:S265-72.
7. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, Oh JK, Matteson EL, Lerman A. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:168-176.
8. Kozera L, Andrews J, Morgan AW. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis--the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1944-1954.
9. Daïen CI, Fesler P, du Cailar G, Daïen V, Mura T, Dupuy AM, Cristol JP, Ribstein J, Combe B, Morel J. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:881-887.
10. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120:936-9.

11. Haque UJ, Bathon JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005; 19:179-89.
12. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedvelt FC, Hazes GM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1084-8.
13. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):995-1003.
14. Baker JF, Ostergaard M, Emery P et al. Early MRI measures independently predict 1 - year and 2 - year radiographic progression in rheumatoid arthritis: secondary analysis from a large clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1968 - 74.
15. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3):235-48.
16. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Descriptive analysis of the demographical and clinical characteristics of the patients with rheumatoid arthritis in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(2):84-90.
17. Cavalcanti SV, Marques CDL, Duarte ALBP. Caquexia na Artrite Reumatóide. *Conduas clínicos-terapêuticos em Reumatologia* 2012.; 1: 17 - 24.
18. Maradit-Kremers H, Nicola Pj, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:722-732.

19. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ et al. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3729-3731.
20. Turesson C., O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:62-67.
21. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U, Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 668-741.
22. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol* 2011; 22:[epub ahead of print].
23. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11):1543-44.
24. Zhang J, Xie F, Yun H et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1813 - 1818.
25. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schopp M, Neuss M, Butter C, Zanker M. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol* 2015;42:2029-2037.
26. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:870-878.

27. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, Post W, Blumenthal RS, Bluemke D, Vogel-Claussen J, Szklo M, Petri M, Gelber AC, Brumback L, Lima J, Bathon JM. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2010;62:940-951.
28. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, Paget SA, Schwartz JE, Lockshin MD, Crow MK, Sammaritano L, Levine DM, Salmon JE. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum* 2009;60:22-29.
29. Sehgal S, Drazner MH. Left ventricular geometry: does shape matter? *Am Heart J* 2007;153:153-155.
30. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
31. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.
32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
33. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1184-91.

34. Emery P, Solem C, Majer I et al. A European chart review study on early rheumatoid arthritis treatment patterns, clinical outcomes, and healthcare utilization. *Rheumatol Int* 2015; 35: 1837 - 1849.
35. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9):1580-8.
36. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:245-262.
37. Ishikawa LL, Colavite PM, Fraga-Silva TF, Mimura LA, Franca TG, Zorzella-Pezavento SF, Chiuso-Minicucci F, Marcolino LD, Penitenti M, Ikoma MR, Sartori A. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016.
38. Midtbo H, Gerdtz E, Kvien TK, Olsen IC, Hirth A, Davidsen ES, Semb AG. Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:511-519.
39. Ishikawa LL, Shoenfeld Y, Sartori A. Immunomodulation in human and experimental arthritis: including vitamin D, helminths and heat-shock proteins. *Lupus* 2014;23:577-587.
40. Lazurova I, Tomas L. Cardiac Impairment in Rheumatoid Arthritis and Influence of Anti-TNFalpha Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016.
41. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17:102-107.
42. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large

- observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1221-1226.
43. Reynolds G, Gibbon JR, Pratt AG, Wood MJ, Coady D, Raftery G, Lorenzi AR, Gray A, Filer A, Buckley CD, Haniffa MA, Isaacs JD, Hilkens CMU. Synovial CD+4 T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 899 - 907.
44. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, Seeger JD, Zhang Y, Choi HK. Statin use mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1315 -1320.
45. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429-442.
46. Olsen NJ, MD, Stein CM. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167-79.
47. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, Gillott RG, Barnes SA, Chumun H, Kearney LC, Greenwood JP, Plein S, Law GR, Pavitt S, Barth JH, Cubbon RM, Kearney MT. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2593-2603.
48. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
49. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the

- American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-1360.
50. Zheng G, Jiang M, He X, Zhao J, Guo H, Chen G, et al. Discrete derivative: a data slicing algorithm for exploration of sharing biological networks between rheumatoid arthritis and coronary heart disease. *BioData Min.* 2011;4(1):1.
51. Kokkonen H, Stenlund H, Rantapää-Dahlqvist S. Cardiovascular risk factors predate the onset of symptoms of rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1):148-10.
52. Fernández-Gutiérrez B, Perrotti PP, Gisbert JP, Domènech E, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, García-Sánchez V, Panés J, Fonseca E, Blanco F, Rodríguez-Moreno J, Carreira P, Julià A, Marsal S, Rodríguez-Rodríguez L; IMID Consortium. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(26): 7308.
53. Geraldino-Pardilla L, Cesare Russo C, Sokolove J et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017;56:534 -540.
54. Giollo A, Cioffi G, Ognibeni F, Dalbeni A, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M, Viapiana O. Disease activity and left ventricular systolic function in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis Month* 2017.
55. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, Kitas GD. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1286-1298.
56. Midtbø H, Semb AG, Matre K, et al. Disease activity is associated with reduced left ventricular systolic myocardial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-6.

57. Lee S-Da, Chen Li-M, Kuo W-Wet al. Serum insulin-like growth factor-axis and matrix metalloproteinases in patients with rheumatic arthritis or rheumatic heart disease. *Clinica Chimica Acta* 367 (2006) 62 - 68.
58. Riaz S, Zeidan A, Mraiche F. Myocardial proteases and cardiac remodeling. *J Cell Physiol* 2017; 10: 1002.
59. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clinical Nutrition* 2014; 33: 737-748.
60. Cioffi G, Viapianab O, Ognibenib Fet al. Prevalence and factors related to inappropriately high left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. *Journal of Hypertension* 2015; 33:2141-2149.
61. Andreolia A, Garacib F, Cafarellic FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *European Journal of Radiology* 2016; 85: 1461-1468.
62. Srikanthan P, Tamara B, Horwich, MD, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 2016;117:1355-1360.
63. Markus MR, Werner N, Schipf S et al. Changes in Body Weight and Composition Are Associated With Changes in Left Ventricular Geometry and Function in the General Population: SHIP (Study of Health in Pomerania). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10(3).
64. Gonzalez MC, Pureza Duarte RR, Orlandi SP, Bielemann RM, Barbosa-Silva TG. Adductor pollicis muscle: A study about its use as a nutritional parameter in surgical patients. *Clin Nutr* 2014.
65. DAS28 - Home of the Disease activity score and DAS28.html.
66. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the

European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.

67. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1996 Oct;9(5):736-60.
68. Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):320-4.
69. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ, Stijnen T, Westendorp RG, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):4316.
70. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):807-15.
71. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med*. 2009;114(2):286-300.
72. Tyagi SC, Matsubara L, Weber KT. *Clin Biochem*. Direct extraction and estimation of collagenase(s) activity by zymography in microquantities of rat myocardium and uterus. 1993; 26:191-198.
73. Halldin M, Fahlstadius P, de Faire U, et al. The metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy—the influence of gender and physical activity. *Blood Press* 2012;21:153-60.
74. Villar AV, Llano M, Cobo M, et al. Gender differences of echocardiographic and gene expression patterns in human pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:526-35..

75. Midtbø H, Gerdtts E, Kvien TK et al. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis. *Blood Press*. 2016; (5):298-304.
76. Buckinx F, Reginster J-Y, Dardenne N et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16:60.
77. Popovic V, Zerahn B, Heaf JG. Comparison of Dual Energy X-ray Absorptiometry and Bioimpedance in Assessing Body Composition and Nutrition in Peritoneal Dialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2017; (17): 30093-6.
78. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Front Nutr*. 2014;1:20.
79. Engval II, Elkan A, Tengstrand B et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand JRheumatol* 2008; 37:1-8.
80. Elkan A, Engval II, Tengstrand B et al. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropomet- rical measure mentsor nutrition aevaluation tools. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:1239-47.
81. Hinton BJ, Fan B, Ng BK, Shepherd JA. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values of limbs and trunk from NHANES 1999-2004 with additional visualization methods. *PLoS One*. 2017; 12(3): 0174 - 180.
82. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F et al. Combined Circumferential and Longitudinal Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis without Overt Cardiac Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2016; 689 - 698.
83. Gonzalez MC, Duarte RR, Budziareck MB. Adductor pollicis muscle: Reference values of its thickness in a healthy population 2010; *Clin Nutr* 29:268-271

IX. ANEXO

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Preditores de padrões de remodelação em pacientes portadores de artrite reumatóide”.

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Nome do Pesquisador: Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista; Profa Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla;
Prof Dr. Oswaldo Melo da Rocha

Nome do Paciente: _____

Fui informado(a) pelo meu médico que tenho Artrite Reumatóide, que é uma doença auto-imune (que é uma doença do próprio organismo contra si mesmo.). A doença cursa com uma inflamação crônica que acomete não apenas articulações, mas também outros órgãos e sistemas. É caracterizada por inflamação, dor, inchaço, calor e vermelhidão de várias articulações, particularmente das mãos e pés. O envolvimento de órgãos e sistemas diferentes das articulações está presente em aproximadamente 40% dos pacientes e pode aparecer em algum momento do curso da doença. Os exemplos de doença extra-articular são nódulos (caroços), úlceras, inflamação do coração, da membrana que envolve o pulmão (pleurite), etc. Além disso, a inflamação associada à artrite é um fator de risco para doenças coronarianas como infarto agudo do miocárdio.

Estou sendo convidado(a) a participar de um estudo no qual será realizada a **avaliação da função e da estrutura do coração em pacientes com artrite reumatóide**. O objetivo do estudo é avaliar se pacientes com artrite reumatóide apresentam alterações na estrutura e na função do coração. Além disso, o estudo tem por objetivo avaliar se avaliação nutricional, dados da consulta clínica e dosagem de algumas substâncias no sangue podem explicar as alterações do coração.

Fui assegurado(a) de que terei acesso a todas as informações que julgar necessárias para melhor decidir sobre minha participação ou não no estudo e que, de fato, **não sou obrigado(a) a participar**.

Dessa forma, uma vez esclarecido(a) pelo médico responsável, declaro ter ciência que:

- Será realizada uma coleta de amostra de sangue (20 ml), com finalidade de avaliar uma série de fatores: provas inflamatórias, vitamina D e exames da rotina.
- Será realizado exame de Doppler-ecocardiograma no início do estudo, com a finalidade de estudar a função e a estrutura do músculo do coração. O exame será feito com o paciente em decúbito lateral esquerdo, sendo aplicado um gel na região anterior do tórax e um aparelho chamado transdutor será deslizado sobre a região. O exame é indolor e o gel aplicado à pele é retirado.
- O gel usado no ecocardiograma e o adesivo usado na bioimpedância podem causar irritação leve na pele, porém esta ocorrência é muito rara e pode ser controlada com cremes e pomadas. Caso ocorra daremos o devido tratamento e acompanhamento.
- O sangue coletado ficará estocado, podendo ser reutilizado em pesquisas futuras. Mas para isso, será encaminhado um novo projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e serei consultado para devida autorização;
- Não serei submetido(a) a nenhum tipo de desconforto ou risco, além dos riscos habituais de qualquer coleta de sangue;
- As possíveis alterações encontradas em relação aos exames colhidos antes de iniciado o tratamento podem gerar meu desligamento do projeto de pesquisa, por segurança;
- Minha participação nesse estudo é voluntária e, a qualquer momento, posso me retirar do mesmo sem que isso comprometa o meu tratamento;

- Tenho garantido o sigilo de minha identidade e privacidade com relação aos resultados obtidos a partir de minhas amostras biológicas;
- Quaisquer dados do meu prontuário, mesmo anteriores à assinatura desse termo, poderão ser utilizados no estudo, respeitando-se os termos de privacidade e confidencialidade;
- Assim como o pesquisador, não receberei qualquer forma de bonificação pela minha participação no estudo;

Observação: *Você pode fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Em caso de dúvidas, ligue para o responsável pelo estudo, **Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista** pelo telefone (14) 96710346. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o CEP FMB-UNESP, pelo telefone (14)3811-6143.*

Eu li as informações acima e entendi o propósito de estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de uma forma que eu entendi.

Ao assinar esse termo, eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar desse estudo. Autorizo a médica Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista a coletar e processar os dados referentes aos resultados da amostra de sangue doada, assim como processar os dados referentes aos resultados do exame de ecocardiograma realizado.

Este documento é elaborado em 2 vias, sendo que receberei uma cópia assinada e datada. Assinando esse termo de consentimento eu não estou desistindo de nenhum dos meus direitos legais.

_____	_____	____/____/____
Nome do paciente	Assinatura do paciente	Data

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente acima.

_____	_____	____/____/____
Nome do(a) representante legal (se aplicável)	Assinatura do(a) representante legal (se aplicável)	Data

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente identificado(a) acima (e/ou seu representante legal) e forneci a este(a) paciente uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido datado e assinado.

_____	_____	____/____/____
Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador	Data

Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista – pesquisador responsável Fone – (14) 96710346 / andreapeduti@terra.com.br
 Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla – Orientadora Fone – (14) 3811-6213 / paulagaiolla@gmail.com
 Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP