PAULA ÂNGELA D'OLIVEIRA ARAÚJO

Alterações metabólicas em síndrome antissintetase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Áreas de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira
Borba Neto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Paula Ângela D'Oliveira

Alterações metabólicas em síndrome antissintetase / Paula Ângela D'Oliveira
Araújo -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e
Infecciosos.

Orientador: Samuel Katsuyuki Shinjo.

Descritores: 1.Diabetes mellitus 2.Dislipidemias 3.Doenças autoimunes
4.Doenças cardiovasculares 5.Doenças musculares 6.Hipertensão 7.Miosite

USP/FM/DBD-331/17

Nome: Araújo, Paula Ângela D'Oliveira

Título: Alterações metabólicas em síndrome antissintetase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*O sonho é que leva a gente para frente.
Se a gente for seguir a razão,
fica aquietado, acomodado.*

Ariano Suassuna

DEDICATÓRIA

Com todo meu Amor, Saudade e Gratidão, dedico a concretização desde Sonho ao meu Anjo Avô, Professor Rivaldo D'Oliveira - O Mestre da Vida.

Ao Grande Deus Supremo, pela inspiração e permissão de realizar este trabalho.

Aos meus pais, Rosângela e Paulo, pelo dom da vida, por compreenderem a minha distância física e incentivarem a minha formação acadêmica com tanto amor.

Aos meus irmãos Patrícia, Marília e Fausto que me apoiaram, e sempre foram o alicerce de união no qual pude ter a base para lançar voo em uma nova vida, sem nunca esquecer as minhas raízes.

Aos meus sobrinhos, João Felipe e Rafael, fonte de alegria e sementes do futuro.

A minha Grande Família.

Ao meu amor, Rogério, pela parceria de vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo, meu muito mais que Orientador pela confiança, oportunidade, diversos ensinamentos e pelo aprendizado valioso ao longo destes anos, assimilado principalmente pelo exemplo de profissional que representa.

A Nutricionista Dra. Karin Klack, preceptora no Ambulatório do HC que se tornou amiga confidente, a quem nunca poderei retribuir o quanto que me ensinou e pela grande oportunidade de me apresentar a Reumatologia, minha gratidão eterna.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto pela disponibilidade e contribuições na construção deste trabalho.

A Marilda Guimarães Silva por todo o trabalho no laboratório e pleno apoio nesta pesquisa, e acima de tudo, pelo carinho, atenção, amizade, sinceridade e cuidado.

A equipe do Laboratório e da Secretaria da Reumatologia pela atenção e dedicação constantes durante todo período de pós-graduação.

A todos os pacientes e voluntários que se disponibilizaram a participar deste estudo.

Aos demais que puderam contribuir de forma direta e indireta para a concretização deste trabalho.

RESUMO

Araújo PAO. *Alterações metabólicas em síndrome antissintetase* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivos. Alta prevalência de síndrome metabólica (SM) tem sido descrita recentemente em diferentes miopatias inflamatórias idiopáticas, mas não em síndrome antissintetase (SAS). Portanto, avaliamos a frequência de SM em SAS e a associação de SM com os fatores de risco de doenças cardiovasculares e as características da doença relacionada à SAS. **Métodos.** Trata-se de um estudo transversal, único centro, no qual 42 pacientes consecutivos com SAS foram pareados por sexo, idade, etnia e índice de massa corporal com 84 indivíduos saudáveis, no período de 2012 a 2015. Todos os pacientes apresentavam pelo menos quatro dos cinco itens dos critérios de Bohan e Peter (1975) e também os seguintes sinais e/ou sintomas no início da doença: artrite, acometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud, febre, "mãos de mecânico" e autoanticorpos antissintetases. O *status* da SAS foi avaliado, baseando-se nos questionários de *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group* (IMACS). Os dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos foram coletados por meio de um protocolo padronizado. A SM foi definida de acordo com a *Joint Interim Statement* de 2009. A análise de adipocitocinas séricas (adiponectina, leptina e resistina) foi feita através de método padronizado, enquanto que a análise de resistência insulínica foi realizada através do método de *Homeostatic Model Assessment* (HOMA). **Resultados.** A idade mediana dos pacientes com SAS foi de 41,1 anos, com predominância de etnia branca e de sexo feminino. Os pacientes apresentaram prevalência maior de SM (42,9% *vs.* 13,1%; $P<0,001$) e valor maior de resistência insulínica, quando comparados ao grupo controle. Além disso, os pacientes apresentaram maior nível sérico de resistina, em contraste com um menor nível de leptina e similar de adiponectina, quando comparado ao grupo controle. Em uma análise adicional, quando foram comparados os pacientes com SM (N=18) e sem (N=24) SM, os primeiros

apresentavam maior idade (48,7 vs. 35,4 anos; $P<0,001$), com duração semelhante da doença, *status* da doença, esquema terapêutico, resistência insulínica e nível sérico de adipocitocinas. **Conclusões.** Maior frequência de SM e maior valor de resistência insulínica foram observados em pacientes com SAS, com alto nível sérico de resistina e baixo nível de leptina. Além disso, os pacientes de SAS com SM apresentavam idade mais avançada, a exemplo do que ocorrem com outras miopatias inflamatórias idiopáticas com SM.

Descritores: Diabetes mellitus; dislipidemias; doenças autoimunes; doenças cardiovasculares; doenças musculares; hipertensão; miosite.

ABSTRACT

Araújo PAO. *Metabolic alterations in antisynthetase syndrome* [Tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Objectives. A high frequency of metabolic syndrome (MetS) has been recently described in different idiopathic inflammatory myopathies, but not for antisynthetase syndrome (ASS). Therefore, we determined the prevalence of MetS in ASS and the association of MetS with the risk factors of cardiovascular diseases and with ASS-related disease characteristics. **Methods.** A cross-sectional single center study of 42 consecutive patients with ASS was conducted from 2012 to 2015. For the control group, 84 healthy individuals were matched with patients for gender, age, ethnicity and body mass index-matched, in the same period. All patients had at least four of five items of Bohan and Peter's criteria (1975) and also the follow signal and/or symptoms at onset of disease: arthritis, pulmonary involvement, Raynaud's phenomenon, fever, "mechanics' hands" and antisynthetase autoantibodies. The disease status was defined, basing on the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) questionnaires. Clinical, laboratory and treatment data were collected using a standardized protocol. MetS was defined according to the 2009 Joint Interim Statement. The serum adipocytokine analysis (adiponectin, leptin and resistin) was performed by standardized method, whereas the insulin resistance was performed by Homeostatic Model Assessment (HOMA) method. **Results.** ASS patients had a median age of 41.1 years and were predominantly female and of white ethnicity. The patients had a higher frequency of MetS (42.9% *vs.* 13.1%; $P<0.001$) and of insulin resistance than controls. Moreover, patients had higher resistin, lower leptin and similar adiponectin levels in serum than controls. Further analysis of the ASS patients with (N=18) and without (N=24) MetS revealed that individuals with the syndrome were older (48.7 *vs.* 35.4 years; $P<0.001$) age at disease onset and had similar disease duration, disease status, treatment, insulin resistance and serum adipocytokine levels.

Conclusions. The prevalence of MetS was high in patients with ASS, who also had serum resistin and low leptin levels. Moreover, ASS patients with MetS were older at disease onset, mirroring findings seen in other idiopathic inflammatory myopathies.

Descriptors: Diabetes mellitus; dyslipidemias; autoimmune diseases; cardiovascular diseases; muscle diseases; hypertension; myositis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Miopatias autoimunes	02
1.2. Síndrome antissintetase	03
1.3. Síndrome metabólica	07
1.4. Adipocitocinas	12
1.5. Síndrome metabólica e doenças autoimunes sistêmicas	14
1.6. Síndrome metabólica e miopatias autoimunes	15
2. OBJETIVOS	17
3. PACIENTES E MÉTODOS	19
3.1. Desenho do estudo e casuística	20
3.2. Dados dos pacientes	21
3.3. Comorbidades	23
3.4. Síndrome metabólica	23
3.5. Adipocitocinas	24
3.6. Grupo Controle	24
3.7. Análise estatística	24
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÕES	42

REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	53
Anexo A - Questionário da atividade da doença (dermatomiosite)	54
Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	57
Anexo C - Aprovação do Projeto – Comitê de Ética Local	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Critérios classificatórios para dermatomiosite e polimiosite.....	03
Tabela 2 -	Características gerais da síndrome antissintetase	04
Tabela 3 -	Autoanticorpos aminoacil-tRNA sintetases descritos em síndrome antissintetase, autoantígeno, frequência e características fenotípicas.....	07
Tabela 4 -	Diferentes critérios classificatórios para a síndrome metabólica	11
Tabela 5 -	Prevalência e frequência de síndrome metabólica em doenças autoimunes sistêmicas	14
Tabela 6 -	Dados demográficos, clínicos, estilo de vida, comorbidades e características laboratoriais de pacientes com síndrome antissintetase e grupo controle.	30
Tabela 7 -	Dados demográficos, estado da doença, comorbidades, características do estilo de vida de pacientes com e sem síndrome metabólica.....	32
Tabela 8 -	Tratamento e características laboratoriais de pacientes com síndrome antissintetase com e sem a síndrome metabólica	33

LISTA DE SIGLAS

DCV	Doenças cardiovasculares
EVA	Escala Visual Analógica
HAQ	<i>Health Assessment Quality</i>
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade colesterol
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IMACS	<i>International Myositis Assessment and Clinical Studies Group</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAC	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
JIS	<i>Joint Interim Statement</i>
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade colesterol
MMT-8	<i>Manual Muscle Testing</i>
SAS	Síndrome antissintetase
SM	Síndrome metabólica

1. Introdução

1.1. MIOPATIAS AUTOIMUNES

As miopatias autoimunes sistêmicas compreendem um espectro de doenças musculares adquiridas caracterizadas clinicamente pela presença de fraqueza muscular em consequência do comprometimento de músculos estriados (Dalakas, 2011, 2015; Dimachkie e Barohn, 2009). Dependendo dos dados demográficos, clínicos, laboratoriais, evolutivos e histológicos, subdividem-se em: síndrome antissintetase (SAS), dermatomiosite, polimiosite, miopatia necrosante imunomediada, miosite por corpos de inclusão, entre outras (Dalakas, 2011, 2015).

As miopatias autoimunes sistêmicas são doenças raras, cuja incidência anual varia de 0,5 a 8,4 casos por milhão de habitantes (Prieto e Grau, 2010). No caso da dermatomiosite, a idade no início da doença segue uma distribuição bimodal, com um pico observado aos 10 a 15 anos e, outro, aos 40 a 55 anos de idade. No caso de polimiosite e SAS, manifesta-se aos 40 a 55 anos, enquanto que na miosite por corpos de inclusão, geralmente apresenta-se com mais de 50 anos (Prieto e Grau, 2010). As mulheres são mais afetadas do que os homens (2:1), ao contrário do que se observa em miosite por corpos de inclusão (2 homens: 1 mulher) (Gaubitz, 2006).

Para o diagnóstico classificatório de dermatomiosite e polimiosite são utilizados os critérios classificatórios de Bohan e Peter (1975a, 1975b), conforme demonstrado na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Critérios classificatórios para dermatomiosite e polimiosite.

Itens	Definição
1. Alterações cutâneas	Heliótopo e/ou pápulas de Gottron
2. Força muscular	Fraqueza muscular proximal e simétrica dos membros superiores e inferiores
3. Enzimas musculares	Aumento do nível sérico das enzimas: creatinofosfoquinase, aldolase, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase
4. Eletroneuromiografia	Aumento da atividade insercional, fibrilações e ondas pontiagudas positivas Descargas espontâneas e bizarras de alta frequência Unidades motoras polifásicas de baixa amplitude e de curta duração
5. Alterações histológicas	Variação no tamanho das fibras musculares, necrose e/ou regeneração das fibras musculares, presença de infiltrado inflamatório, além de atrofia das fibras musculares perifasciculares

Para a dermatomiosite:

Diagnóstico definitivo: Item 1 com pelo menos 3 dos itens 2 à 5

Diagnóstico provável: Item 1 com 2 dos itens 2 à 5

Diagnóstico possível: Item 1 com 1 dos itens 2 à 5

Para a polimiosite:

Diagnóstico definitivo: Quatro dos itens 2 à 5

Diagnóstico provável: Três dos itens 2 à 5

Diagnóstico possível: Dois dos itens 2 à 5

1.2. SÍNDROME ANTISSINTETASE

A SAS faz parte dos espectros das miopatias autoimunes sistêmicas. É caracterizada pela presença de febre, miopatia inflamatória, "mãos de

mecânico”, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial (Lega et al., 1991; Love et al., 1991; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010) (**Tabela 2**). Além disto, a SAS é caracterizada pela presença de autoanticorpos séricos anti-aminoacil-tRNA sintetases (Lega et al., 1991; Love et al., 1991; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013).

Tabela 2 - Características gerais da síndrome antissintetase.

Manifestação	Características
1. Febre	Febre no início da doença, sem uma causa aparente
2. Miopatia inflamatória	Definida pelos critérios de Bohan e Peter (1975)
3. Fenômeno de Raynaud	Cianose, palidez e hiperemia das extremidades dos membros
4. Acometimento articular	Artrite não-erosiva e não-deformante
4. “Mãos de mecânico”	Hiperqueratose, descamação e fissuras palmares
5. Doença pulmonar intersticial	Lesão do parênquima pulmonar, resultando em graus variáveis de inflamação e fibrose
6. Autoanticorpos	Anti-aminoacil-tRNA sintetases

A presença de sintomas constitucionais (febre e emagrecimento) ocorre em 56% a 90% dos casos, no início da doença ou durante a atividade da doença (Imbert-Masseau et al., 2003; Katzap et al., 2011; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013), enquanto que o acometimento muscular, em 90% dos casos. Neste último evento, geralmente se manifesta pela presença de fraqueza muscular simétrica, progressiva e predominantemente proximal dos membros, acompanhada de aumento do nível

sérico de enzimas musculares (Imbert-Masseau et al., 2003; Katzap et al., 2011; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013).

Quanto ao fenômeno de Raynaud, ocorre em cerca de dois terços dos pacientes (Katzap et al., 2011; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013).

O envolvimento articular ocorre em metade dos pacientes com a SAS. Geralmente manifesta-se no início da doença ou durante a sua reativação, caracterizando-se pela presença de artralgia e/ou artrite não-erosiva e não-deformante (Imbert-Masseau et al., 2003; Katzap et al., 2011; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013).

A presença de “mãos de mecânico” configura a presença de hiperqueratose, descamações e/ou fissuras principalmente nas fases laterais dos dedos.

O acometimento pulmonar é encontrado em mais de 60% dos casos e é a principal causa de morbimortalidade (Ikezoe et al., 1996; Imbert-Masseau et al., 2003; Katzap et al., 2011; Mahler et al., 2014; Shinjo e Levy-Neto, 2010; De Souza et al., 2013). As manifestações pulmonares incluem dispneia, tosse, dor torácica, intolerância a exercícios físicos e insuficiência respiratória (Ikezoe et al., 1996). Imagens radiológicas pulmonares podem mostrar um padrão intersticial. Na tomografia computadorizada podem ser vistas lesões em “vidro fosco”, opacidades lineares, consolidações parenquimatosas ou micronódulos pulmonares (Akira, 1999; Ikezoe et al., 1996; Mahler et al., 2014).

Os autoanticorpos aminoacil-tRNA sintetases previamente descritos são: Jo-1 (histidil), PL-7 (treonil), PL-12 (alanil), OJ (isoleucil), EJ (glicil), KS

(asparaginil), Zo (fenilalanil) e Ha (tirosil). Cada anti-aminoacil-tRNA sintetase pode definir um fenótipo clínico característico, como apresentado na **Tabela 3**.

O autoanticorpo mais frequente é o anti-Jo-1, que é encontrado em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes com SAS, seguido de anti-PL-7 e anti-PL-12 (Lega et al., 1991; Love et al., 1991; Mahler et al., 2014; Nishikai e Reichlin, 1980; Selva-O'Callaghan et al., 2006; Shinjo e Levy-Neto, 2010). A progressão e prognóstico são influenciados, sobretudo pelo envolvimento pulmonar e miosite que pode permanecer em um nível subclínico em um número significativo de pacientes no grupo com anti-Jo-1 negativo (Solomon et al., 2011). A grande maioria dos pacientes com anti-aminoacil-tRNA sintetase tem doença pulmonar intersticial, enquanto estima-se que um a dois terços dos pacientes com miosite e doença pulmonar intersticial são positivas para qualquer autoanticorpo anti-aminoacil-tRNA sintetase.

Estudos prévios têm indicado que pacientes tem desfechos clínicos diferentes a depender da apresentação dos autoanticorpos. Pacientes com autoanticorpos anti-PL-12, anti-PL-7 frequentemente apresentam doença pulmonar intersticial, manifestações gastrointestinais e, menos frequentemente têm miosite comparado aos pacientes com autoanticorpos anti-Jo-1 positivos (Ikezoe et al., 1996; Labirua e Lundberg, 2010; Pinal-Fernandez et al., 2017; Targoff e Arnett, 1990).

Tabela 3 - Autoanticorpos aminoacil-tRNA sintetases descritos em síndrome antissintetase, autoantígeno, frequência e características fenotípicas.

Autoanticorpo	Autoantígeno	Frequência (%)	Características fenotípicas
Anti-Jo-1	Histidil	20-30	Miosite, doença pulmonar intersticial, poliartrite crônica, febre, fenômeno de Raynaud e "mãos de mecânico"
Anti-PL-7	Treonil	2-5	Maior fraqueza global, doença pulmonar intersticial
Anti-PL-12	Alanil	2-5	Doença pulmonar intersticial
Anti-EJ	Glicil	<2	Miosite, articular, doença pulmonar intersticial
Anti-OJ	Isoleucil	<2	Doença pulmonar intersticial
Anti-KS	Asparagil	<2	Sexo feminino, sem miosite, doença pulmonar intersticial
Anti-Ha	Tirosil	<1	Miosite, doença pulmonar intersticial, poliartrite crônica, febre, fenômeno de Raynaud e "mãos de mecânico"
Anti-Zo	Fenilalanil	<1	Miosite e doença pulmonar intersticial

1.3. SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco inter-relacionados para doenças cardiovasculares (DCV) caracterizadas por obesidade abdominal, comprometimento do metabolismo da glicose, hipertensão arterial e dislipidemia (Alberti et al., 2009; Kaur, 2014).

Atualmente, reconhece-se que a agregação de fatores de risco metabólicos compõe um padrão de risco cada vez mais observado em pessoas que apresentam DCV. A epidemia global de obesidade e DCV associadas leva a

outros diversos problemas de saúde com consequências socioeconômicas negativas. A SM aumenta o risco de DCV e diabetes mellitus na população em geral, com diminuição na sobrevivência devido ao aumento a mortalidade, principalmente decorrente de um risco aumentado de DCV isolado ou por processo aterogênico acelerado associado a outros fatores de risco (García-Villegas et al., 2015).

SM é uma condição emergente, relacionada com modificações no estilo de vida e fatores subjacentes destacando-se a dieta inadequada com aumento da ingestão calórica, comportamento sedentário e redução da atividade física (Le et al., 2016). Portanto, é considerada um problema de saúde pública importante especialmente em países industrializados. SM diz respeito a 10% a 30% da população mundial (Eckel et al., 2005).

Embora a obesidade global esteja associada a doenças metabólicas, a disfunção do tecido adiposo, causada por hipertrofia tem sido associada a um papel importante no desenvolvimento de doenças metabólicas, como a resistência à insulina (Wang et al., 2005). A anormalidade principal associada à SM parece ser a resistência dos tecidos periféricos à insulina, a qual pode ser definida como um estado de resposta biológica subnormal aos níveis circulantes de insulina.

Resultados de estudos prévios sugerem que o acúmulo de tecido adiposo intra-abdominal é um determinante importante da SM. Além disso, o acúmulo de gordura em excesso promove a liberação de ácidos graxos livres na circulação a partir de adipócitos, o que pode ser um fator crítico na modulação da sensibilidade à insulina (Boden, 2008). A relação significativa da adiposidade

visceral com todas as características da SM se mostra, em parte, independente do efeito da resistência à insulina e da gordura subcutânea abdominal, sugerindo um papel importante da adiposidade visceral.

Alterações dos lipídeos séricos podem ter consequências metabólicas graves, com manifestações clínicas evidentes apenas em longo prazo. Estudos clínicos evidenciam o papel potencial da dislipidemia na patogênese de várias condições. Contudo, a coexistência de comorbidades como diabetes, dislipidemia, obesidade determina-se a partir de mecanismos complexos ainda não totalmente elucidados.

Estudos diversos mostraram que a patogênese da SM envolve um processo inflamatório. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, reduzem a atividade da insulina, promovendo assim a resistência à insulina (Nilsson et al., 1998). A inflamação também tem sido associada com a obesidade, bem como com níveis elevados de triglicerídeos e níveis reduzidos de lipoproteínas de alta densidade colesterol (HDL) (Pereira et al., 2009).

O conceito de SM foi originalmente definido por Reaven et al. (1988) que mostraram que alguns fatores de risco aparecem com frequência em determinados indivíduos (por exemplo: sensibilidade alterada à insulina), o qual ele nomeou inicialmente como síndrome de resistência à insulina (Reaven et al., 1988, 2005a, 2005b). Entretanto, a definição para SM passou, posteriormente, por diversas alterações devido à falta de consenso na determinação dos parâmetros adotados (Alberti et al., 1998, 2006, 2009; *Adult Treatment Panel III*, 2001; Wisse, 2004) (**Tabela 4**).

O critério diagnóstico mais recente para SM - *Joint Interim Statement* (JIS) (Alberti et al., 2009) reconhece que os riscos de DCV e resistência a insulina associados a uma determinada medida da circunferência da cintura, serão variáveis conforme população estudada, permitindo maior precisão na quantificação deste risco ao considerar variações epidemiológicas. Todos parâmetros avaliados podem ser considerados acessíveis inclusive em programas de triagem de risco em assistência primária em saúde pública. Através de diagnóstico precoce de SM e identificação de populações de risco, há possibilidade de intervenções multidisciplinares e início de tratamento, minimizando impactos de complicações tardias.

Embora a resistência à insulina tenha sido eliminada da definição clínica da SM, permanece a evidência de que a resistência à insulina subjacente contribui para muitas das características do SM (hiperglicemia, níveis elevados de ácidos graxos, hiperinsulinemia e potencialmente uma contribuição de hiperinsulinemia à ativação do sistema simpático, entre outros) (Tune et al., 2017).

Os fatores de risco para SM devem ser rotineiramente investigados a fim de minimizar a ocorrência de SM, morbidade cardiovascular e mortalidade associadas. Mostra-se importante avaliar, a fim de programar medidas preventivas através da intervenção dietética e estímulo à atividade física, bem como terapias adequadas implantadas precocemente.

Tabela 4 - Diferentes critérios classificatórios para a síndrome metabólica.

	WHO	NCEP ATP III	IDF	JIS
Ano	1998	2001	2006	2009
Referências	Albert e Zimmet	Adult Treatment Painel III	Alberti et al.	Alberti et al.
Itens obrigatórios	Intolerância à glicose, diabetes e/ou resistência insulínica e mais 2 anormalidades	≥ 3 dos 5 fatores de risco	Resistência insulínica e mais 2 parâmetros	Obesidade central e 2 ou mais parâmetros
Glicemia em jejum (mg/dL)	Parâmetro não utilizado	≥ 100 ou diagnóstico de diabetes	110, mas não diabético	≥ 100
Pressão Arterial (mmHg)	≥ 140x90 ou em tratamento	≥ 130x85 ou em tratamento	≥ 140x90 ou em tratamento	≥ 130x85 ou em tratamento
HDL (mg/dL)	< 35 (♂) ou < 40 (♀)	< 40 (♂) ou < 50 (♀)	< 39 ou em tratamento	< 40 (♂) ou < 50 (♀)
Triglicérides (mg/dL)	≥ 150	≥ 150 ou em tratamento	>178 mg/dL	≥ 150 ou em tratamento
Circunferência abdominal (cm)	> 90 (♂) ou > 85 (♀) ou IMC > 30 kg/m ²	> 102 (♂) ou > 88 (♀)	≥ 94 (♂) ou > 80 (♀)	≥ 90 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀)* ou ≥ 94 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀)**
Microalbuminúria	Excreção de albumina > 20 µg/minuto	Parâmetro não adotado	Parâmetro não adotado	Parâmetro não adotado

* População da América do Sul e América Central.

** Populações europeias, africanos, árabes (oriente médio) e orientais.

IDF: *International Diabetes Federation*; IMC: índice de massa corporal; JIS: *Joint International Statement*; NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel*; WHO: *World Heart Organization*.

1.4. ADIPOCITOCINAS

Descobertas recentes têm associado disfunção do tecido adiposo secundária à obesidade ou sobrepeso a um desequilíbrio subjacente entre a lipólise e a lipogênese que ocorrem em adipócitos únicos, especialmente na gordura visceral. As adipocitocinas se destacam nestes mecanismos, desempenhando diferentes funções fisiológicas. Dentre as diversas adipocitocinas descritas até então na literatura podemos destacar a adiponectina, leptina, resistina atuam na associação entre a obesidade, resistência à insulina e distúrbios inflamatórios relacionados (Abella et al., 2017).

As adipocinas desempenham um papel importante na regulação da resposta imune e dos processos inflamatórios sistêmicos, bem como em muitos processos metabólicos. Integram os sinais endócrinos, autócrinos e parácrinos para mediar os múltiplos processos, incluindo sensibilidade à insulina, estresse oxidativo, metabolismo energético, coagulação sanguínea e respostas inflamatórias, que são pensadas para acelerar são associadas com o processo de aterosclerose, ruptura de placas e trombose (Kaur, 2014).

A leptina e o sistema imunológico interagem de modo complexo desenvolvendo mecanismo de controle das ações imunometabólicas em células imunes. Nas últimas duas décadas, estudos apresentaram que o desequilíbrio nos níveis circulantes e uma desregulação da secreção de leptina pelo tecido adiposo branco e outros tecidos periféricos, tendem a comprometer a função imunológica e a integridade de uma resposta imune correta. Os achados atuais

apontam que a leptina é um mestre regulador do sistema imunológico (Abella et al., 2017).

A leptina também desempenha um papel importante na regulação da homeostase da glicose, independente das ações sobre a ingestão de alimentos, gasto de energia ou peso corporal. Leptina melhora a sensibilidade à insulina no fígado e no músculo esquelético e regula a função das células β pancreáticas (Marroqui et al., 2012).

Produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, a leptina tem um papel importante não somente na regulação da ingestão alimentar, mas também no controle da imunidade e da inflamação. Dados demonstraram amplamente que a ausência de leptina causa deficiências imunológicas em modelos animais e em humanos, levando ao aumento da mortalidade. A leptina também regula a inflamação por meio da ação em seu receptor, distribuído em diversos tipos de células do sistema imunológico. As interações entre a leptina e a inflamação são bidirecionais: as citocinas pró-inflamatórias aumentam a síntese e a secreção de leptina, o que por sua vez contribui para manter um estado inflamatório crônico na obesidade (Paz-Filho et al., 2012).

A resistina é também uma adipocina específica de adipócitos, promove tanto a inflamação como a resistência à insulina. Os níveis de resistina circulante estão aumentados em ratos obesos e são correlacionados com a resistência à insulina (Qi et al., 2006). No entanto, há relatos conflitantes da ação da resistina em doenças metabólicas em seres humanos. Vários estudos têm relatado consistentemente uma estreita relação entre os níveis de resistina e obesidade, resistência à insulina ou diabetes tipo 2 (Vidal-Puig et al., 2001).

A atuação fisiológica da adiponectina ainda não foi plenamente elucidada. Em oposição a maioria das outras adipocitocinas, a adiponectina tende a apresentar níveis reduzidos em obesos provavelmente devido a contraregulação (*feedback* negativo) de citocinas pró inflamatórias. Na maioria dos estudos conduzidos até então, a adiponectina se apresenta com efeitos anti-inflamatórios e outros sugerem efeitos pró-inflamatórios. As evidências apontam, entretanto, que a concentração sérica de adiponectina é elevada em pacientes com condições inflamatórias crônicas/autoimunes (Krysiak et al., 2012).

1.5. SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS AUTOIMUNES SISTÊMICAS

A SM tem sido sistematicamente avaliada em diferentes doenças autoimunes sistêmicas (**Tabela 5**). Nota-se elevada frequência da SM, quando comparada a dos grupos controles.

Tabela 5 - Prevalência e frequência de síndrome metabólica em doenças autoimunes sistêmicas.

Doença	SM (%)	Controle (%)	Autor (ano)
Lúpus eritematoso sistêmico	19-45	33	Medeiros et al. (2016)
Síndrome de Sjögren	40	17	Augusto et al. (2016)
Artrite reumatoide	14-38	5-54	Hallajzadeh et al. (2017)
Arterite de Takayasu	33	9	da Silva et al. (2013)
Síndrome antifosfolípide	34	7	Rodrigues et al. (2012)

SM: síndrome metabólica.

Com base em fatores relacionados aos mecanismos inflamatórios no lúpus eritematoso sistêmico e ao uso prolongado de glicocorticoides, infere-se que a prevalência de SM parece ser aumentada na população com lúpus eritematoso sistêmico que na população geral. Entretanto os achados são controversos, por um lado trabalhos anteriores descrevem maior prevalência de SM em lúpus eritematoso sistêmico, outros por sua vez apontaram achados sem significância estatística quando comparados com grupo controle saudável (Medeiros et al., 2016).

Os pacientes com artrite reumatoide com tais comorbidades precisam de ser identificados pois há uma lacuna na literatura especialmente países da América latina a respeito de associações entre SM e a artrite reumatoide. A frequência de SM em pacientes com artrite reumatoide é influenciada não apenas por fatores tradicionais como etnia, idade e hábitos alimentares, mas também por fatores específicos da doença e sua atividade (Mody e Cardiel, 2008).

1.6. SÍNDROME METABÓLICA E MIOPATIAS AUTOIMUNES

A SM foi avaliada mais recentemente em miopatias autoimunes (De Moraes et al., 2013; De Souza e Shinjo, 2014). A prevalência de SM é alta, correspondendo a 41,7% e 45,7%, respectivamente, em dermatomiosite e polimiosite.

Nos estudos prévios (De Moraes et al., 2013; De Souza e Shinjo, 2014) um fator limitante considerado é quanto ao possível viés para maior prevalência

de SM na população de doentes - decorrente do uso crônico de glicocorticoides. A limitação para interpretar os achados de maior prevalência de SM poderia decorrer da faixa etária da população estudada. Portanto, em um estudo a posteriori deste grupo (Silva et al., 2016), selecionou-se a população por faixa etária, incluindo-se apenas mulheres jovens (pré-menopausadas) que foram pareadas, inclusive por idade com controle saudáveis. Neste trabalho os resultados apontaram que mesmo em uma população mais jovem, a prevalência de SM foi aumentada na amostragem com dermatomiosite.

A prevalência de SM nos pacientes com dermatomiosite (Silva et al., 2016) não parece estar relacionada com a atividade da doença, corticoterapia ou com fatores ambientais ligados a SM. Estudos prévios demonstraram que a atividade da doença correlacionada com hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL-C em outras patologias como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e dermatomiosite (Kozu et al., 2013; De Moraes et al., 2013).

Em contrapartida, até o presente momento, não há estudos avaliando SM em pacientes com SAS.

2. Objetivos

Os objetivos do presente estudo foram:

1. Avaliar a frequência de SM em pacientes com SAS;
2. Avaliar a associação de SM com fatores de risco de DCV clássicos e as características clínicas e laboratoriais de pacientes com SAS.

3. Pacientes e Métodos

3.1. DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA

O presente estudo transversal, único centro, foi conduzido durante o período de 2012 a 2015 com a amostragem de 42 pacientes consecutivos, ≥ 18 anos, pareados por idade, etnia e IMC com 84 indivíduos saudáveis. Todos os pacientes apresentavam pelo menos quatro dos cinco itens dos critérios de Bohan e Peter (1975a, 1975b) e também os seguintes sinais e/ou sintomas no início da doença: artrite, acometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud, febre, “mãos de mecânico” e autoanticorpos antissintetases (Lega et al., 2014; Love et al., 1991).

Foram utilizados os seguintes autoanticorpos antissintetase para definir a SAS: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, com base em um *kit* comercial (*Myositis Profile 3 Euroline Blot test kit*, Euroimmun, Lübeck, Alemanha). A avaliação dos resultados foi fundamentada com base em métodos estabelecidos anteriormente (Cruellas et al., 2013).

Foram excluídos pacientes com a presença de outras doenças autoimunes sistêmicas (N=2, síndrome de Sjögren). Não houve nenhum caso de miosite associada a neoplasias, infecções agudas, gravidez, doenças hepáticas ou renais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (CAAE 33647514.0.0000.0068, número do parecer 759.241) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2. DADOS DOS PACIENTES

Dados dos pacientes: Os participantes foram avaliados clinicamente e responderam a um questionário padronizado. Além disto, os dados foram sistematicamente revisados através de prontuários eletrônicos. A análise incluiu os seguintes dados:

- a) Dados demográficos: idade atual, sexo, etnia, peso, altura, circunferência abdominal e IMC: peso/altura^2 (kg/m^2);
- b) *Status* da doença atual: foi avaliado por meio da aplicação de questionários de *International Myositis Assessment and Clinical Studies Group* (IMACS): *Manual Muscle Testing* (MMT-8) (Rider et al., 2003; Harris-Love et al., 2009), *Health Assessment Quality* (HAQ) (Bruce e Fries, 2003), a avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente, através da Escala Visual Analógica (EVA) (Miller et al., 2001; Rider et al., 1997), e enzimas musculares (creatinfosfoquinase, aldolase, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica);
- c) Dados clínicos e laboratoriais: idade do paciente no início da doença e o tempo de doença. Níveis séricos medidos de: creatinfosfoquinase (valor de referência: 26 - 192 U/L), aldolase ($\leq 7,6$ U/L), alanina aminotransferase (<31 U/L), aspartato aminotransferase (< 31 U/L), desidrogenase láctica (135 - 214 U/L), colesterol total, lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c), triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina e resistência à insulina (*Homeostatic Model*

Assessment: HOMA) (Matthews et al., 1985) em amostras de sangue, através dos exames de rotina para consulta médica;

- d) Terapia: uso de imunossupressores, antimaláricos e glicocorticoides: dose atual (mg/dia) e dose cumulativa;
- e) Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipotireoidismo, infarto do miocárdio, e acidente vascular cerebral isquêmico;
- f) História familiar de DCV: infarto do miocárdio, angina e morte súbita em parentes de primeiro grau antes dos 55 anos para os homens e antes de 65 para as mulheres;
- g) Estilo de vida: uso do tabaco, consumo de álcool, sedentarismo, segundo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) (Craig et al., 2003) e alterações de hábitos alimentares;
- h) Exames complementares: eletromiografia, radiografia torácica, tomografia computadorizada, exames laboratoriais e/ou biópsia muscular, (músculo bíceps braquial ou músculo vasto lateral), foram realizados como procedimentos de rotina em atendimentos médicos iniciais. O envolvimento pulmonar foi definido através de: presença de dispneia objetiva e alterações nas imagens de tomografia computadorizada do tórax (pneumonia incipiente, lesão em “vidro-fosco” ou fibrose basal).

3.3 COMORBIDADES

A dislipidemia foi definida como: colesterol total plasmático > 200 mg/dL, HDL-c < 40 (♂) ou < 50 (♀), LDL-c > 130 mg/dL, triglicerídeos > 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para LDL ou triglicerídeos elevados.

Doenças cardiovasculares. A DCV e seus fatores de risco foram considerados na presença de doença coronariana, doença cerebrovascular (por exemplo, acidente vascular cerebral isquêmico), trombose venosa profunda e embolia pulmonar, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo e/ou dislipidemia.

3.4. SÍNDROME METABÓLICA

A SM foi definida de acordo com o consenso de JIS (Alberti et al., 2009), que requer a presença de no mínimo três dos seguintes critérios: (a) circunferência de cintura elevada (homens ≥ 90 cm e mulher ≥ 80 cm, adaptada à população da América do sul); (B) triglicerídeos elevados (ou tratamento medicamentoso para triglicerídeos elevados como indicador opcional): ≥ 150 mg/dL; (C) HDL-c reduzido (ou tratamento com fármaco para HDL-c reduzido como indicador opcional): < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres; (D) pressão arterial elevada (ou tratamento anti-hipertensivo em paciente com história de hipertensão arterial); sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg; (E) glicemia de jejum elevada (ou

tratamento com fármaco para glicose elevada como indicador opcional) ≥ 100 mg/dL.

3.5. ADIPOCITOCINAS

Amostra de sangue (10 mL de soro) obtida de cada participante, após jejum de 12 horas foi colhida e imediatamente (< 30 min) centrifugada a 3000 rpm, por um período de 10 min a 4 °C. O soro foi armazenado a -80 °C até o momento da análise das citocinas: adiponectina, leptina e resistina, quantificadas através do equipamento Luminex 200 - xMAP Technology (Millipore, EUA), como descrito em trabalho prévio (Sada et al., 2006).

3.6. GRUPO CONTROLE

Indivíduos controles saudáveis: acompanhantes dos pacientes ou funcionários da nossa Instituição. Foram realizadas todas as análises bioquímicas e entrevistas, exceto aquelas relacionadas aos parâmetros de doença.

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição de cada parâmetro. As características demográficas e clínicas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas ou como

frequências e percentuais (%) para as variáveis categóricas. A mediana (interquartil 25% - 75%) foi calculada para variáveis contínuas sem distribuição normal. As comparações entre os parâmetros do paciente e de controle foram feitas usando teste de *t*-Student ou o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, enquanto o teste do qui-quadrado ou teste de Fisher foram utilizados para avaliar as variáveis categóricas. As correlações entre os parâmetros foram analisadas pela correlação de Spearman. Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico SPSS 15.0 (Chicago, EUA). $P < 0,05$ foi considerado como indicativo de significância estatística.

4. Resultados

O presente estudo incluiu 42 pacientes com SAS e 84 controles saudáveis. As distribuições de idade atual, sexo, etnia e IMC foram comparáveis entre ambos os grupos (**Tabela 6**). A média de idade no início da doença foi de 36,5 anos, com mediana de cinco meses do tempo de início dos sintomas até o diagnóstico.

O valor mediano da circunferência da cintura foi maior nos pacientes com SAS, quando comparado ao grupo saudável.

As comorbidades, o estilo de vida e as alterações do hábito alimentar foram comparáveis entre os dois grupos, exceto pela maior prevalência de diabetes mellitus em pacientes com SAS. Além disso, não houve casos de acidente vasculoencefálico ou evento de infarto do miocárdio no grupo controle, enquanto que houve dois (4,8%) casos de infarto do miocárdio no grupo de pacientes, e sem caso de acidente vasculoencefálico.

Em relação aos dados laboratoriais, foi observado nível sérico mais elevado de glicemia em jejum, triglicerídeos, insulina, resistina e HDL-c mais baixo em pacientes com SAS, quando comparado ao grupo controle. O nível sérico de adiponectina foi semelhante nos dois grupos, enquanto que o nível sérico de leptina foi menor nos pacientes com SAS em relação ao grupo controle.

O valor HOMA foi maior nos pacientes com SAS em relação ao grupo controle. Observou-se maior prevalência de SM em pacientes em relação ao grupo controle (42,9% *vs.* 13,1%; $P < 0,001$).

Em análise adicional, comparando pacientes com (N = 18) e sem SM (N = 24), a SM estava presente em indivíduos de maior idade (48,7 *vs.* 35,4 anos; P

< 0,001) e idade no início da doença (41,9 vs. 32,4 anos; $P = 0,010$). Entretanto, não houve diferenças quanto ao tempo de doença, distribuições do sexo feminino ou de etnia (**Tabela 7**).

O IMC e circunferência abdominal apresentaram valores maiores nos pacientes com SM, quando comparados com aqueles sem a SM.

Os valores da EVA do paciente e do médico, HAQ e MMT-8 foram similares entre pacientes com e sem SM.

Houve maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes com SM em relação aos pacientes sem SM (50,0% vs. 8,3%; $P = 0,004$). Entretanto, não houve diferença em ambos os grupos em relação às distribuições de diabetes mellitus e hipotireoidismo. Diferentemente, o histórico de hipertensão arterial sistêmica, infarto do miocárdio e história familiar de DCV estavam presentes apenas em pacientes com SM. A distribuição de diabetes mellitus prévio e acidente vasculoencefálico foram similares em ambos os grupos.

O estilo de vida e a alteração do hábito alimentar foram comparáveis em pacientes com e sem SM.

A **Tabela 8** mostra o tratamento e achados laboratoriais comparando grupos com e sem SM. Não houve diferença em ambos os grupos com relação ao tratamento (uso de prednisona, imunossupressores e /ou antimaláricos) quanto os níveis séricos de creatinofosfoquinase, aldolase, desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, colesterol total, LDL-c, insulina, adiponectina, aminotransferase, leptina e resistina. No entanto,

níveis séricos mais elevados de glicemia de jejum e triglicerídeos, em contraste com menores níveis de HDL-c foram encontrados em pacientes com SM.

Foi observada uma tendência nos valores de HOMA que estavam aumentados em pacientes com SM.

Tabela 6 - Dados demográficos, clínicos, estilo de vida, comorbidades e características laboratoriais de pacientes com síndrome antissintetase e grupo controle.

Variáveis	SAS (N = 42)	Controle (N = 84)	P
Idade atual (anos)	41,1 ± 11,5	41,3 ± 10,7	0,981
Idade ao diagnóstico (anos)	36,5 ± 11,6	-	-
Início dos sintomas até o diagnóstico (meses)	5,0 [2,8-12,0]	-	-
Sexo (feminino)	33 (78,6)	66 (78,6)	1,000
Etnia (branco)	29 (69,0)	58 (69,0)	1,000
Índice de massa corporal (kg/m ²)	24,8 [23,4-29,4]	25,4 [23,0-27,6]	0,630
Circunferência da cintura (cm)	90 [80-102]	82 [78-93]	0,002
Hipertensão arterial	11 (26,2)	13 (15,5)	0,157
Diabetes mellitus	5 (11,9)	2 (2,4)	0,041
Acidente vascular cerebral isquêmico	0	0	-
Infarto do miocárdio	2 (4,8)	0	-
Insuficiência cardíaca congestiva	0	0	-
Hipotireoidismo	2 (4,8)	6 (7,1)	0,718
História familiar de DCV	3 (7,1)	3 (3,6)	0,399
Sedentarismo	34 (81,0)	59 (70,2)	0,282
Tabagismo	9 (21,4)	13 (15,5)	0,362
Alteração do hábito alimentar	4 (9,5)	7 (8,3)	1,000
Glicemia de jejum (mg/dL)	85 [76-99]	80 [69-88]	0,025
Triglicerídeos (mg/dL)	136 [80-221]	84 [67-111]	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	199 ± 44	188 ± 30	0,342
HDL-c (mg/dL)	51 [37-65]	55 [49-67]	0,035
LDL-c (mg/dL)	121 [92-144]	113 [89-130]	0,084
Insulina (U/mL)	13 [8,1-21,0]	9 [5,5-13,6]	<0,001
HOMA	2,60 [1,50-4,95]	1,70 [1,00-2,45]	0,007
Adiponectina (ng/mL)	65,2 [47,0-104,7]	58,8 [43,2-76,1]	0,349
Leptina (ng/mL)	4,7 [0,7-11,3]	15,4 [7,5-28,0]	<0,001
Resistina (pg/mL)	105 [83-106]	87 [67-117]	0,014
SM	18 (42,9)	11 (13,1)	<0,001

Os resultados estão expressos em: porcentagem (%), média $\pm$ desvio-padrão ou mediana [interquartil 25% - 75%].

SAS: síndrome antissintetase; DCV: doenças cardiovasculares; HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade colesterol; SM: síndrome metabólica.

Tabela 7 - Dados demográficos, estado da doença, comorbidades, características do estilo de vida de pacientes com e sem síndrome metabólica.

Variáveis	SM (+) (N = 18)	SM (-) (N = 24)	P
Idade atual (anos)	48,7 ± 9,4	35,4 ± 9,6	<0,001
Idade ao diagnóstico (anos)	41,9 ± 12,5	32,4 ± 9,1	0,010
Tempo de doença (anos)	5,5 [2,0-12,0]	4,5 [3,0-16,5]	0,990
Sexo (feminino)	13 (72,2)	20 (83,3)	0,462
Etnia (branco)	11 (61,1)	18 (75,0)	0,501
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,8 [24,5-32,6]	24,2 [23,0-26,7]	0,028
Circunferência da cintura (cm)	101,4 ± 12,1	87,1 ± 10,9	<0,001
EVA paciente (0-10 cm)	4 [1-5]	3 [1-6]	0,939
EVA médico (0-10 cm)	6 [1-6]	3 [1-5]	0,691
HAQ (0,00-3,00)	0,64 [0,13-1,14]	0,14 [0,00-0,97]	0,201
MMT-8 (0-80)	80 [71-80]	78 [76-80]	0,577
Hipertensão arterial	9 (50,0)	2 (8,3)	0,004
Hipertensão arterial prévia	3 (16,7)	0	-
Diabetes mellitus	4 (22,2)	1 (4,2)	0,146
Diabetes mellitus prévio	0	0	-
Acidente vasculocerebral	0	0	-
Infarto do miocárdio	2 (11,1)	0	-
Hipotireoidismo	1 (5,6)	1 (4,2)	1,000
História familiar de DCV	3 (16,7)	0	-
Alteração do hábito alimentar	1 (5,6)	3 (12,5)	0,623
Sedentarismo	17 (94,4)	17 (70,8)	0,109
Tabagismo	4 (22,2)	3 (12,5)	0,438

Os resultados estão expressos em: percentagem (%), média ± desvio padrão ou mediana [interquartil 25% - 75%].

DCV: as doenças cardiovasculares; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*, SM: síndrome metabólica; MMT: *Manual Muscle Testing*, EVA: Escala Visual Analógica.

Tabela 8 - Tratamento e características laboratoriais de pacientes com síndrome antissintetase com e sem a síndrome metabólica.

§

Variáveis	SM (+) (N = 18)	SM (-) (N = 24)	P
Prednisona			
Uso atual	11 (61,1)	13 (66,7)	1,000
Dose atual (mg/dia)	5 [0-25]	10 [0-40]	0,805
Dose cumulativa (últimos 3 meses)	450 [0-1433]	600 [0-2700]	0,484
Imunossupressores *			
Um	8 (44,4)	7 (29,2)	0,347
Dois	4 (22,2)	6 (25,0)	1,000
Antimaláricos	3 (16,7)	4 (16,7)	1,000
Creatinofosfoquinase (U/L)	157 [100-500]	213 [108-4550]	0,338
Aldolase (U/L)	6,8 [4,9-13,6]	9,7 [4,8-63,1]	0,352
Desidrogenase láctica (U/L)	467 [332-674]	451 [273-894]	0,916
Aspartato aminotransferase (U/L)	25,5 [17,8-34,5]	27 [20-89]	0,289
Alanina aminotransferase (U/L)	22 [17-56]	28 [17-64]	0,803
Glicemia de jejum (mg/dL)	109,6 ± 50,4	81,7 ± 15,7	0,036
Triglicerídeos (mg/dL)	197,2 ± 95	125,5 ± 56,6	0,002
Colesterol total (mg/dL)	201,3 ± 52,6	196,6 ± 37,9	0,753
HDL-c (mg/dL)	42,8 ± 18,8	59,5 ± 20,0	0,009
LDL-c (mg/dL)	130,9 ± 50,8	122,2 ± 37,4	0,544
Insulina (U/mL)	14,6 [11,4-27,7]	12,9 [7,1-19,0]	0,503
Adiponectina (ng/mL)	54,2 [39,8-86,8]	76,1 [49,5-113,2]	0,299
Leptina (ng/mL)	2,4 [0,3-7,5]	7,4 [0,9-14,3]	0,149
Resistina (pg/mL)	138 [72-209]	102 [83-117]	0,282
HOMA	3,51 [2,55-10,18]	2,37 [1,37-4,80]	0,007

Os resultados estão expressos em: média ± desvio padrão ou mediana [interquartile 25% - 75%].

HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol; HOMA: *Homeostasis Model Assessment*; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade colesterol; SM: síndrome metabólica.

* A azatioprina (2-3 mg/kg/dia), metotrexato (15-25 mg/semana), ciclosporina (2,0-3,0 mg/kg/dia), micofenolato de mofetil (2-3 g/dia), rituximabe [1 g, intravenosa, dose de ataque e após um mês (primeiro ciclo) e repetir este esquema após seis meses], e/ou de imunoglobulina intravenosa humano (2 g/kg, 1 x/dia, dois dias consecutivos).

4. Discussão

Este foi o primeiro estudo a analisar a frequência de SM em pacientes com SAS. Foi observada uma alta prevalência de SM nestes pacientes, com alto nível sérico de resistina e baixo teor de leptina. Quando comparados os pacientes com SAS de acordo com a presença de SM, os pacientes com SM tinham idade mais avançada no início da doença.

Como vantagens do presente trabalho, a exclusão de prováveis fatores de confusão, tais como, pacientes com doenças autoimunes que se sobrepõem, miosite associada à neoplasia, infecções agudas, gravidez, doenças hepática e renal. Adicionalmente, o diagnóstico SM foi feito de acordo com os critérios atualizados, o consenso JIS. Para analisar a prevalência de SM, os pacientes foram pareados por idade, sexo e IMC com o grupo controle. Finalmente, os pacientes foram recrutados de um único centro e, portanto, a coleta de dados priorizada homogeneiza os grupos.

Embora os pacientes tenham sido pareados, não somente através de sexo e idade, mas também pelo IMC, observamos maior medida da circunferência da cintura em pacientes com SAS, quando comparados ao grupo controle. Nossos resultados reforçam estudos anteriores que mostraram dados semelhantes em outras miopatias inflamatórias idiopáticas, como dermatomiosite (De Moraes et al., 2013; Silva et al., 2016) e polimiosite (De Souza e Shinjo, 2014). A circunferência da cintura aumentada caracteriza a obesidade central, que representa um componente de SM e também é um fator de risco independente para DCV. Este achado poderia ser explicado em partes, por exemplo, pelos glicocorticoides crônicos usados pelos pacientes com miopatias inflamatórias idiopáticas.

Aumento do índice HOMA e redução de HDL-c apresentaram associação com a elevação da medida da circunferência da cintura no grupo SAS. Tais características antropométricas e metabólicas especialmente no grupo de doentes, ao comparados com grupo controle, não apresentaram relação com o IMC já que os grupos estavam pareados. O aumento da circunferência abdominal não apresentou correlação com nenhum dos parâmetros analisados no presente estudo, exceto com o peso.

Em relação aos fatores de risco de DCV analisados no presente estudo, observou-se apenas a alta frequência de diabetes mellitus e dislipidemia nos pacientes com SAS, o que pode ser consequência da doença inflamatória sistêmica associada ao uso crônico de glicocorticoides e/ou circunferência de cintura elevada. Notavelmente, as frequências de sedentarismo e mudança de hábito alimentar foram comparáveis no grupo controle e pacientes com SAS.

Em contraste, houve apenas dois (4,8%) casos de infarto agudo do miocárdio e nenhum caso de acidente vasculoencefálico e insuficiência cardíaca congestiva, provavelmente devido ao curto tempo de doença dos pacientes analisados no presente estudo. Assim sendo, estudos prospectivos longos adicionais, serão necessários para avaliar a incidência dessas comorbidades.

Observamos uma alta prevalência de SM em pacientes com SAS quando comparados ao grupo controle, achados que corroboram com os trabalhos anteriores em outras miopatias inflamatórias idiopáticas (De Moraes et al., 2013; Silva et al., 2016; De Souza e Shinjo, 2014). Os parâmetros que contribuíram para uma alta prevalência de SM em pacientes com SAS foram circunferência da cintura, nível sérico elevado de triglicérides, HDL-c reduzido e

glicemia de jejum elevada. Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes com dermatomiosite (De Moraes et al., 2013), nos quais se observou maior circunferência da cintura, glicemia em jejum, nível de triglicerídeos, menor nível de HDL-c e maior frequência de hipertensão arterial sistêmica quando comparado ao grupo controle. Em pacientes com polimiosite, a alta prevalência de SM foi associada a maior circunferência da cintura, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, glicemia de jejum e triglicérides (De Souza e Shinjo, 2014).

O nível sérico de insulina e também a resistência à insulina não haviam sido analisados em momento algum em miopatias inflamatórias idiopáticas. No presente estudo, esses dois parâmetros encontram-se elevados em pacientes com SAS, quando comparados ao grupo controle. A resistência à insulina é um mecanismo patológico também considerado como um fator de risco independente para o desenvolvimento de SM e diabetes mellitus, o que reforça a importância de tal investigação em nossos pacientes.

Existe uma grande variedade de métodos para estimar a resistência à insulina. Optamos por utilizar como parâmetro o HOMA, por tratar-se de um método simples que provou ser uma ferramenta confiável para a avaliação substituta de resistência à insulina.

No que se refere à análise da adipocitocina, os pacientes com SAS apresentaram um nível sérico menor de leptina, em contraste com um nível mais elevado de resistina, em comparação com o grupo de controle. Estes resultados chamam a atenção pelo fato de níveis séricos diminuídos de leptina tenham sido antes observados em outras doenças autoimunes sistêmicas, como

a dermatomiosite (Silva et al., 2016) e especula-se que ocorra uma correlação inversa entre a inflamação sistêmica e os níveis séricos de leptina, permitindo inferir que os estados de inflamação sistêmica crônica e inclusive na SAS levem a diminuição da concentração plasmática de leptina.

A leptina também é considerada responsável pela ligação entre os sistemas imunológico e neuroendócrino (Popa et al., 2005). Além disso, a leptina atua como regulador do balanço energético, com ação anorexigênica e catabólica e, portanto, aumenta o consumo de energia (Popa et al., 2005). Ou seja, baixos níveis de leptina podem promover uma desregulação da homeostase energética, aumentando o risco de ganho de peso podendo resultar em aumento dos casos de sobrepeso e obesidade destes pacientes. Outro ponto a ser considerado, é que a variação da leptinemia parece ser regulada pela insulinemia (Abella et al., 2017), assim, os níveis mais elevados de insulina, discutidos anteriormente podem ter conduzido a uma redução da secreção de leptina nesta população.

Em contraste com a leptina, foram encontrados altos níveis séricos de resistina nos pacientes com SAS, o que reforça os achados encontrados em outros estudos que analisaram pacientes com miopatias (Abella et al., 2017). A resistina é considerada uma proteína pró-inflamatória e também está associada à resistência à insulina (Delaigle et al., 2004; Filková et al., 2012). Está também relacionada à inflamação, lesão muscular e maior índice de atividade global da doença (Bruce et al., 2003).

No presente estudo, o nível sérico de adiponectina foi comparável entre pacientes com SAS e indivíduos saudáveis. Certamente, não se pode deixar de

considerar que a concentração sérica de adiponectina tende a ser mais elevada na doença inflamatória autoimune clássica. No entanto, dependendo do nível inflamatório/atividade atual da doença, esta síntese e secreção sofrerão variações. Uma justificativa provável para a similaridade dos níveis desta adipocitocina parece ser resultado de efeitos secundários anti-inflamatórios e pró-inflamatórios resultantes de alterações na proporção relativa das suas várias isoformas, em doentes e controles.

Os pacientes SAS com e sem SM não diferiram quanto aos níveis de adipocitocinas séricas. Tais achados não apresentaram nenhuma correlação com as variáveis analisadas entre os grupos. Portanto, no presente trabalho nos pacientes SAS não há associação entre a prevalência de SM e secreção de resistina, leptina e adiponectina.

Como análise adicional, os pacientes SAS com SM apresentaram maior idade atual e idade no início da doença, quando comparados com pacientes sem SM, demonstrando que pacientes com SAS e SM iniciaram a doença com idade mais avançada, fator importante, que pode ter contribuído para a presença da SM.

Resultados semelhantes foram observados no trabalho anterior com miopatias inflamatórias idiopáticas, tal como dermatomiosite (De Moraes et al., 2013; Silva et al., 2016). Assim como, em um destes estudos (De Moraes et al., 2013), a história prévia de hipertensão arterial sistêmica apareceu como um preditor independente e significativo para o aparecimento da SM em pacientes com dermatomiosite. Não encontramos associação no presente, provavelmente devido a baixa prevalência de história prévia desta comorbidade.

Não foi pertinente relacionar a SM ao *status* clínico e laboratorial da doença, alteração do hábito alimentar, sedentarismo, tabagismo, tratamento (glicocorticoide e/ou imunossupressores), ou nível sérico de adipocitocinas, uma vez que esses parâmetros foram comparáveis em ambos os grupos de pacientes, com ou sem SM.

No entanto, os pacientes SAS com SM apresentaram maiores medidas de IMC e circunferência da cintura, parâmetros importantes a serem observados, considerando que estes são os critérios iniciais para classificar a síndrome metabólica. De acordo com estudos recentes (Hosseini et al., 2016; Mika e Sledzinski, 2017), a adiposidade estimada a partir da circunferência da cintura é um parâmetro recomendado para uso amplo em triagem nutricional por ser um método de baixo custo, reprodutível e de fácil aplicação, além de estar fortemente relacionado com a gordura total e visceral. O aumento da circunferência abdominal resulta em maior risco para DCV. O risco aumentado pode ocorrer mesmo em indivíduos na faixa de eutrofia de acordo com o diagnóstico de IMC, mas com acúmulo evidente de gordura intra-abdominal ou ectópica.

A partir da análise dos parâmetros laboratoriais, houve diferenças importantes nos níveis de glicemia, triglicérides e HDL-c em jejum quando comparados os pacientes de acordo com a presença de SM. Como previsto, os níveis de triglicérides estavam aumentados. Por outro lado, houve uma redução nos níveis de HDL-c dos pacientes SAS com SM.

Do mesmo modo, notou-se propensão de elevação dos valores de resistência insulínica nos pacientes SAS com SM, elucidando a importância de estudos adicionais com maior amostragem para avaliar essa tendência.

Como limitações deste estudo. O desenho transversal, em vez de uma análise longitudinal, limitou a avaliação dos parâmetros SM e a variação das adipocitocinas. Assim como, devemos considerar a possível inclusão de maior gravidade de doença devido às características do nosso centro terciário.

6. Conclusões

Nosso estudo mostrou alta frequência da SM, e altos valores de resistência insulínica e resistina em pacientes com SAS, em contraste do baixo nível sérico de leptina.

Da mesma forma, ao comparar pacientes com SAS na presença de SM, observamos que os pacientes com SM eram os de idade mais avançada no início da doença.

Comentários

Estes resultados demonstram a importância de serem desenvolvidos estudos mais aprofundados, com maior amostragem, para determinar pontualmente as causas da prevalência destes critérios encontrados na SAS, imprescindíveis para auxiliar na qualidade de vida destes pacientes e tratamento terapêutico melhor direcionado.

7. Referências

- Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. ***Nat Rev Rheumatol***. 13(2): 100-9, 2017.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. ***Circulation***. 120(16): 1640-5, 2009.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and Classification of diabetes mellitus provisional and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. ***Diabet Med***. 15(7):539-53, 1998.
- Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. ***Diabet Med***. 23(5): 469-80, 2006.
- Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long-term follow-up CT evaluation in seven patients. ***Radiology***. 210(3): 333-8, 1999.
- Augusto KL, Bonfá E, Pereira RM, Bueno C, Leon EP, Viana VS, et al. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. ***Clin Rheumatol***. 35(3): 639-47, 2016.
- Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. ***Rheumatology (Oxford)***. 46(6): 1005-8, 2007.
- Boden G. Obesity and free fatty acids. ***Endocrinol Metab Clin N Am***. 37(3): 635-46, 2008.
- Bohan A, Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). ***N Engl J Med***. 292(7): 344-7, 1975a.

- Bohan A, Peter, JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). **N Engl J Med.** 292(8): 403-7, 1975b.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. **Health Qual Life Outcomes.** 1: 20, 2003.
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc.** 35(8): 1381-95, 2003.
- Cruellas MG, Viana V dos S, Levy-Neto M, Souza SH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. **Clinics.** 68(7): 909-14, 2013.
- Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. **Neuropathol Appl Neurobiol.** 37(3): 226-42, 2011.
- Dalakas MC. Inflammatory muscle disease. **N Engl J Med.** 372(18): 1734-47, 2015.
- Delaigle AM, Jonas JC, Bauche IB, Cornu O, Brichard SM. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory cytokines: in vivo and in vitro studies. **Endocrinol.** 145(12): 5589-97, 2004.
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. **Front Neurol Neurosci.** 26: 126-46, 2009.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. **Lancet.** 365(9468): 1415-28, 2005.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA.** 285(19): 2486-97, 2001.
- Filková M, Hulejová H, Kuncová K, Pleštilová L, Cerezo LA, Mann H, et al. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis Res Ther.** 14(3): R111, 2012.
- García-Villegas EA, Lerman-Garber I, Flores-Suárez LF, Aguilar-Salinas C, Márquez González H, Villa-Romero AR. Prognostic value of metabolic

- syndrome for the development of cardiovascular disease in a cohort of premenopausal women with systemic lupus erythematosus. **Med Clin (Barc)**. 144(7): 289-96, 2015.
- Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. **Rheumatology (Oxford)**. 45 (Suppl 3): iii3-4, 2006.
- Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. **Curr Rheumatol Rep**. 15(6): 335, 2013.
- Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, Khoramdad M, Izadi N, Almasi-Hashiani A, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. **PLoS One**. 12(3): e0170361, 2017.
- Harris-Love MO, Shrader JA, Koziol D, Pahlajani N, Jain M, Smith M, et al. Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis, and juvenile dermatomyositis. **Rheumatology (Oxford)**. 48(2): 134-9, 2009.
- Hashish L, Trieu EP, Sadanandan P, Targoff IN. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome. **Arthritis Rheum**. 52(Suppl 9): S312, 2005.
- Hosseini Z, Whiting SJ, Vatanparast H. Current evidence on the association of the metabolic syndrome and dietary patterns in a global perspective. **Nutr Res Rev**. 29(2): 152-62, 2016.
- Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. **J Thorac Imaging**. 11(4): 250-9, 1996.
- Imbert-Masseau AI, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Review Antisynthetase Syndrome. **Joint Bone Spine**. 70(3): 161-8, 2003.
- Katzap E, Barilla-La Barca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. **Curr Rheumatol Rep**. 13(3): 175-81, 2011.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiol Res Pract**. 2014: 943162, 2014.

- Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. **Eur J Nutr.** Aug;51(5):513-28, 2012.
- Kozu KT, Silva CA, Bonfá E, Sallum AM, Pereira RM, Viana VS, Borba E, Campos LM. Dyslipidaemia in juvenile dermatomyositis: the role of disease activity. **Clin Exp Rheumatol.** 31(4): 638-44, 2013.
- Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. **Curr Opin Rheumatol.** 22(6): 633-8, 2010.
- Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link. **Biochimie.** 121: 238-52, 2016.
- Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. **Autoimmun Rev.** 13(9): 883-91, 2014.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. **Medicine (Baltimore).** 70(6): 360-74, 1991.
- Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. **Autoimmun Rev.** 13(4-5): 367-71, 2014.
- Marroqui L, Gonzalez A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, et al. Role of leptin in the pancreatic β -cell: Effects and signaling pathways. **J Mol Endocrinol.** 49(1): R9-17, 2012.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.** 28(7): 412-9, 1985.
- Medeiros MM, Xavier DE Oliveira IM, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from

- Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. ***Rheumatol Int.*** 36(1): 117-24, 2016.
- Mika A, Sledzinski T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. ***Obes Rev.*** 18(2): 247-72, 2017.
- Miller FW, Rider GL, Chung YL, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al, for the International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. ***Rheumatology (Oxford)***. 40(11): 1262-73, 2011.
- Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. ***Best Pract Res Clin Rheumatol.*** 22(4): 621-41, 2008.
- De Moraes, MT, DE Souza, FHC, DE Barros, TB, Shinjo, SK. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. ***Arthritis Care Res.*** 65(5): 793-9, 2013.
- Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol.*** 18:1199-202, 1998.
- Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. ***Arthritis Rheum.*** 23(8): 881-8, 1980.
- Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. ***Arq Bras Endocrinol Metabol.*** 56(9): 597-607, 2012.
- Pereira RM, De Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. ***Autoimmun Rev.*** 8(5): 415-9, 2009.
- Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL-7 and anti-PL-12 autoantibodies. ***Rheumatology (Oxford)***. 56(6): 999-1007, 2017.

- Popa C, Netea MG, Radstake TR, Van Riel PL, Barrera P, Van Der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. ***Ann Rheum Dis***. 64(8): 1195-8, 2005.
- Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. ***Autoimmun Rev***. 9(5): A330-4, 2010.
- Qi Y, Nie Z, Lee YS, Singhal NS, Scherer PE, Lazar MA, et al. Loss of resistin improves glucose homeostasis in leptin deficiency. ***Diabetes***. 55(11): 3083-90, 2006.
- Reaven GM. Role in insulin resistance in human disease. Banting lecture ***Diabetes***. 37(12): 1595-607, 1988.
- Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. ***Panminerva Med***. 47(4): 201-10, 2005a.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. ***Clin Chem***. 51(6): 931-8, 2005b.
- Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. I. Physician, parent, and patient global assessments. ***Arthritis Rheum***. 40(11): 1976-83, 1997.
- Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, et al, for the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. ***J Rheumatol***. 30(3): 603-17, 2003.
- Rodrigues CE, Bonfá E, Caleiro MT, Vendramini MB, Bueno C, Lopes JB et al. Association of arterial events with the coexistence of metabolic syndrome and primary antiphospholipid syndrome. ***Arthritis Care Res***. 64(10): 1576-83, 2012.
- Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. ***J Rheumatol***. 33(8): 1545-52, 2006.

- Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 55(5): 791-8, 2006.
- Shinjo SK, Levy-Neto M. Síndrome antissintetase anti-Jo-1. *Rev Bras Reumatol.* 50(5): 492-500, 2010.
- Silva MG, Borba EF, Mello SBV, Shinjo SK. Serum adipocytokine profile and metabolic syndrome in young adult female dermatomyositis patients. *Clinics.* 71(12): 709-14. 2016.
- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 37(1): 100-9, 2011.
- De Souza FHC, Cruellas MG, Levy-Neto M, Shinjo SK. Anti-synthetase syndrome: anti-PL-7, anti-L-12 and anti-EJ. *Rev Bras Reumatol.* 53(4): 352-7, 2013.
- De Souza FHC, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 32(1): 82-7, 2014.
- Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med.* 1990;88(3):241-51.
- Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 183: 57-70, 2017.
- Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: A new link between obesity and insulin resistance? *Clin Endocrinol.* 55(4): 437-8, 2001.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, HU FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* 81(3): 555-63, 2005.
- Waseda Y, Hojko T, Egashira R, Sumikawa H, Saeki K, Watanabe S, et al. Antisynthetase syndrome: Pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Eur J Radiol.* 85(8): 1421-6, 2016.

Wisse J. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. ***Am Soc Nephrol.*** 15(11): 2792-800, 2004.

Anexos

ANEXO A

Questionários da atividade da doença (dermatomiosite)

International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS)

A) Escala visual analógica (EVA) do paciente

B) Escala visual analógica (EVA) do médico

C) MMT (Muscle Manual testing)

- Lado direito, pontuação de 0 (ausência de força muscular) à 10 (força muscular normal)
- Valor total de 0 à 80

Flexão cervical	_____
Deltoide	_____
Biceps braquial	_____
Gluteo máximo	_____
Gluteo médio	_____
Quadríceps	_____
Extensor do punho	_____
Dorsiflexão plantar	_____

D) HAQ (Health Assessment Questionnaire)

- Pontuação 0,00 à 3,00

Capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA

	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
1 VESTIR-SE E ARRUMAR-SE				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	☐	☐	☐	☐
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	☐	☐	☐	☐
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosta reto e sem braços?	☐	☐	☐	☐
- Deitar-se e levantar-se da cama?	☐	☐	☐	☐
2 COMER				
- Cortar um pedaço de carne?	☐	☐	☐	☐
- Levar a boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	☐	☐	☐	☐
- Abrir um saco de leite comum?	☐	☐	☐	☐
3 ANDAR				
- Caminhar em lugares planos?	☐	☐	☐	☐
- Subir cinco degraus?	☐	☐	☐	☐
4 HIGIENE PESSOAL				
- Lavar e secar seu corpo após o banho?	☐	☐	☐	☐
- Tomar banho de chuveiro?	☐	☐	☐	☐
- Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	☐	☐	☐	☐
5 ALCANÇAR COISAS				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado pouco acima da cabeça?	☐	☐	☐	☐
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	☐	☐	☐	☐
6 AGARRAR				
- Segurar-se em pé no ônibus ou metro?	☐	☐	☐	☐
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	☐	☐	☐	☐
- Abrir e fechar torneiras?	☐	☐	☐	☐
7 ATIVIDADES				
- Fazer compras nas redondezas onde mora?	☐	☐	☐	☐
- Entrar em e sair de um ônibus?	☐	☐	☐	☐
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	☐	☐	☐	☐

E) Enzimas musculares

Creatinofosfoquinase

Aldolase

Aspartato aminotransferase

Alanina aminotransferase

Desidrogenase láctica

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
-

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM SÍNDROME ANTISSINTETASE
2. PESQUISADOR : .SAMUEL KATSUYUKI SHINJO
CARGO/FUNÇÃO: PROFESSOR DOUTOR INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 104.403/SP
UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE REUMATOLOGIA
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 04 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. O objetivo desta pesquisa é analisar a frequência de fatores de risco para as doenças do coração e dos vasos (obesidade, colesterol alto, pressão alta, diabetes mellitus, sedentarismo) encontrada em pacientes com a síndrome antissintetase. Essas doenças em conjunto são chamadas "síndrome metabólica ou alterações metabólicas" e, se não forem controlados (prevenção), aumentam a chance de ocorrer problemas como, por exemplo, infarto do coração e derrame cerebral. No presente estudo, também avaliaremos se estes fatores podem ou não estar relacionados com doença (síndrome antissintetase).
A síndrome antissintetase por sua vez é uma doença rara que leva inflamação e enfraquecimento dos músculos, além de inflamação das juntas e dos pulmões.
2. O senhor será inicialmente convidado para participar da nossa entrevista, onde serão realizadas perguntas relacionadas a síndrome antissintetase (como surgiu, quais eram sintomas iniciais, se está controlada ou não com o uso de medicamentos específicos), assim como dados pessoais e outras doenças associadas (problemas do coração, vasos, pressão alta, diabetes, colesterol, etc). Por fim, será feita a coleta de 10 mL de sangue (equivale a "2 colheres de sobremesa"), no Ambulatório de Miopatias Inflamatórias do Serviço de Reumatologia do HC/FMUSP para a análise de substâncias relacionadas com a síndrome metabólica, denominadas de citocinas. Se o senhor não é portador de síndrome metabólica (grupo controle), então será colhida amostra adicional de 10 mL de sangue para analisar exames básicos como nível de açúcar no sangue (glicemia), colesterol, hormônios da tireoide (TSH e T4 livre), função dos rins (ureia e creatinina), além das citocinas. A amostra de sangue será encaminhada para o Laboratório de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP para processamento. Dentro deste contexto, após o encerramento da pesquisa, o excedente do material biológico (sangue) será armazenado na forma de "biorrepositório" (banco de sangue) no Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia (FMUSP), sob a responsabilidade institucional, enquanto que o gerenciamento destes materiais será feito por mim. Explicarei melhor estes pontos posteriormente.
3. Como desconforto no presente estudo, o senhor será submetido à coleta de sangue mencionada anteriormente. Para tanto, o sangue será coletado de uma veia do braço e o senhor sentirá desconforto local ("picada" da agulha). Além disto, os riscos relacionados ao exame de sangue são mínimos, sendo o principal à presença de um pequeno hematoma no local da coleta de sangue, que desaparecerá com o tempo.
4. Como o presente estudo é uma pesquisa clínica e laboratorial, então somente no final do estudo (analisando todos os participantes simultaneamente) poderemos ter a certeza de real benefício da pesquisa. Por outro lado, em caso do senhor apresentar alterações no exame de sangue será acompanhado e tratado pelo reumatologista e/ou clínico geral. Se for paciente com a síndrome antissintetase, então continuará sendo acompanhado no Serviço.
5. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não se aplica.
6. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Samuel Katsuyuki Shinjo que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho, 455, Hospital das Clínicas, Prédio dos Ambulatórios, 5º andar, Bloco 4A, Serviço de Reumatologia / Clínica Médica, telefone: 11-99720-5268. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br
7. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Também terá a liberdade de retirada do consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.
8. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
9. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
10. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
11. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Conforme mencionado anteriormente, o excedente de material biológico (sangue) será armazenado na forma de "biorrepositório". Estes materiais poderão servir para novas pesquisas relacionadas a dermatomiosite/polimiosite. Ficarão armazenados por período máximo de 10 anos, no Laboratório de Miopatias Inflamatórias da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP, sob a responsabilidade institucional, enquanto que o gerenciamento destes materiais será feito por mim. Por outro lado, o senhor será informado caso haja a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do "biorrepositório". Estes materiais também não serão patenteados nem serão utilizados para fins comerciais.

Pergunto-lhe: há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

() SIM. Eu quero ser consultado para autorizar ou não cada pesquisa futura como meu material.

() NÃO. Eu dispenso a autorização para cada pesquisa e estou informada que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que estou doando.

Acredito ter sido informado a respeito do estudo "**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM SÍNDROME ANTISSINTETASE**" e que li ou que foram lidas para mim todas as informações.

Eu discuti com o Dr. SAMUEL KATSUYUKI SHINJO sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (*Somente para o responsável do projeto*)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

ANEXO C

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações metabólicas em síndrome antissintetase

Pesquisador: Samuel Katsuyuki Shinjo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33647514.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 759.241

Data da Relatoria: 20/08/2014

Apresentação do Projeto:

O estudo procura investigar a Síndrome Antissintetase em pacientes do HCFMUSP.

Objetivo da Pesquisa:

As correlações entre síndrome metabólica e várias doenças autoimunes já foram estudadas e o objetivo desse estudo é estabelecer uma eventual correlação entre a Síndrome Antissintetase e a Síndrome Metabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há benefícios diretos para os pacientes, mas os procedimentos da pesquisa acarretam riscos mínimos que são justificados pela obtenção de conhecimento em prospecto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem desenho simples que não deve acarretar intercorrências e os métodos propostos parecem adequados à finalidade pretendida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A linguagem do Termo de Consentimento é clara e adequada, descrevendo bem os procedimentos e a posição do participante na pesquisa.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br