



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Policondrite recidivante: prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco e características gerais da doença de acordo com o gênero



Pablo Arturo Olivo Pallo<sup>a</sup>, Maurício Levy-Neto<sup>a</sup>, Rosa Maria Rodrigues Pereira<sup>b</sup> e Samuel Katsuyuki Shinjo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Disciplina de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 10 de setembro de 2016

Aceito em 11 de janeiro de 2017

On-line em 20 de fevereiro de 2017

#### Palavras-chave:

Doença autoimune  
Doenças cardiovasculares  
Gênero  
Policondrite recidivante

### R E S U M O

Há escassez de estudos na literatura sobre as comorbidades na policondrite recidivante (PR). Além disso, exceto por alguns estudos epidemiológicos sobre a PR, não existem trabalhos que analisem especificamente a distribuição da PR de acordo com o gênero. Portanto, os objetivos do presente estudo foram: (a) analisar a prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco em uma série de pacientes com PR; (B) determinar a influência do gênero na PR. Fez-se um estudo transversal unicêntrico que avaliou 30 casos de PR entre 1990 e 2016. Para comparar as comorbidades, foram recrutados 60 indivíduos saudáveis pareados por idade, gênero, etnia e índice de massa corporal. A idade média dos pacientes com PR foi de  $49,0 \pm 12,4$  anos. A duração média da doença foi de 6,0 anos e 70% eram mulheres. Foi observada uma maior frequência de hipertensão arterial (53,3% vs. 23,3%,  $p = 0,008$ ) e diabetes mellitus (16,7% vs. 3,3%;  $p = 0,039$ ) no grupo PR em comparação com o grupo controle. Em uma análise adicional, os pacientes foram comparados de acordo com a distribuição de gênero (nove homens versus 21 mulheres). As características clínicas iniciais da doença foram comparáveis em ambos os sexos. No entanto, durante o período de seguimento, os pacientes do sexo masculino tiveram maior prevalência de perda auditiva, envolvimento vestibular e eventos de uveíte e também receberam mais tratamento com ciclofosfamida ( $p < 0,05$ ). Houve uma alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus e os pacientes do sexo masculino apresentaram pior prognóstico do que as pacientes do sexo feminino no seguimento.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [samuel.shinjo@gmail.com](mailto:samuel.shinjo@gmail.com) (S.K. Shinjo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.01.002>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Relapsing polychondritis: prevalence of cardiovascular diseases and its risk factors, and general disease features according to gender

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Autoimmune disease  
Cardiovascular diseases  
Gender  
Relapsing polychondritis

The comorbidities in relapsing polychondritis (RP) have been scarcely described in the literature. Moreover, apart from a few RP epidemiological studies, no studies specifically addressing RP distribution according to gender are available. Therefore, the objectives of the present study were: (a) to analyse the prevalence of cardiovascular diseases and its risk factors in a series of patients with RP; (b) to determine the influence of gender on RP. A cross-sectional tertiary single center study evaluating 30 RP cases from 1990 to 2016 was carried out. To compare comorbidities, 60 healthy individuals matched for age-, gender-, ethnicity- and body mass index were recruited. The mean age of RP patients was  $49.0 \pm 12.4$  years, the median disease duration 6.0 years, and 70% were women. A higher frequency of arterial hypertension (53.3% vs. 23.3%;  $p = 0.008$ ) and diabetes mellitus (16.7% vs. 3.3%;  $p = 0.039$ ) was found in the RP group, compared to the control group. As an additional analysis, patients were compared according to gender distribution (9 men vs. 21 women). The clinical disease onset features were comparable in both genders. However, over the follow-up period, male patients had a greater prevalence of hearing loss, vestibular disorder and uveitis events, and also received more cyclophosphamide therapy ( $p < 0.05$ ). There was a high prevalence of arterial hypertension and diabetes mellitus, and the male patients seemed to have worse prognosis than the female patients in the follow up.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A policondrite recidivante (PR) é uma doença autoimune rara caracterizada por inflamação recorrente de estruturas cartilaginosas (i. e., orelhas, ponte nasal, articulações periféricas e árvore traqueobrônquica) e/ou tecidos com altas concentrações de proteoglicanas (i.e., olhos, coração, rins e vasos sanguíneos).<sup>1-3</sup> As manifestações sistêmicas também podem envolver os olhos, a pele, as articulações, as valvas cardíacas e os vasos sanguíneos.<sup>1,2</sup>

A PR tem uma incidência anual de 3,5 casos por milhão. Afeta todos os grupos étnicos, mas predominantemente a população branca.<sup>4,5</sup> A relação entre mulheres e homens é de 0,7 a 2,9:1<sup>6-13</sup> e o início da doença normalmente ocorre na quarta e quinta décadas de vida.<sup>14</sup>

Os poucos estudos epidemiológicos feitos até o presente momento mostraram que os sintomas clínicos mais prevalentes são a condrite auricular (65 a 98% dos casos), seguida pela artrite periférica (36 a 81%) e pela condrite nasal (29 a 54%).<sup>6-13</sup> A mortalidade na PR é mais do que o dobro do que na população geral e as causas de morte mais frequentes são a doença respiratória, as doenças cardíacas e o câncer.<sup>11</sup>

No entanto, as comorbidades na PR têm sido escassamente descritas na literatura. Notavelmente, atualmente há apenas um estudo de coorte prospectiva que relata a incidência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco (doença cardíaca coronariana, acidente vascular encefálico e diabetes mellitus) em uma série de 117 pacientes com PR.<sup>11</sup> No entanto, os autores não descreveram especificamente a prevalência dessas comorbidades.

Além disso, não existem estudos que abordem especificamente a distribuição da PR de acordo com o gênero, o que é esperado em decorrência da pequena quantidade de estudos

epidemiológicos que envolvam a PR.<sup>6-13</sup> Portanto, os objetivos do presente estudo foram: (a) analisar a prevalência de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco em uma série de pacientes com PR; (B) determinar a influência do gênero na PR.

## Material e métodos

O presente estudo é uma coorte retrospectiva unicêntrica que incluiu 30 pacientes consecutivos com PR. Para melhorar a homogeneidade da amostra estudada, incluíram-se apenas pacientes acompanhados em nosso serviço terciário de abril de 1990 a abril de 2016.

Todos os pacientes reuniram pelo menos três dos seis critérios estabelecidos por McAdam et al.<sup>6</sup> Excluíram-se pacientes com idade < 18 anos, síndrome de sobreposição, câncer ou infecções.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

A partir de uma revisão sistemática dos prontuários, coletaram-se dados demográficos (idade no início dos sintomas e diagnóstico de PR, gênero), manifestações clínicas, inclusive febre, fadiga, envolvimento nasal (nariz em sela), condrite auricular, perda auditiva, problemas oculares (uveíte, episclerite, esclerite, queratite ou conjuntivite), envolvimento vestibular, envolvimento articular (artralgia ou artrite), envolvimento neurológico (principalmente neuropatia óptica, cefaleia, convulsões, hemiplegia, síndrome orgânica cerebral, meningite asséptica, meningoencefalite ou aneurismas cerebrais), costochondrite, estenose subglótica, laringotraqueíte, envolvimento cardíaco (doença das valvas atrioventriculares esquerda ou direita), envolvimento renal (glomerulonefrite), índice de massa corporal, peso, duração da doença e dados laboratoriais.

As manifestações clínicas e laboratoriais consideradas foram aquelas que se apresentaram no início da doença e durante o seguimento (manifestações cumulativas). Os dados de índice de massa corporal e peso foram obtidos na última consulta ambulatorial.

Os pacientes foram inicialmente tratados com glicocorticoides (prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia), com subsequente redução progressiva da dose de acordo com a estabilidade clínica e laboratorial. No caso de manifestações graves (i.e., perda auditiva aguda, uveíte, esclerite, envolvimento vestibular, envolvimento neurológico, estenose subglótica, laringotraqueíte), foi administrada terapia de pulso com metilprednisolona (1 g/dia durante três dias consecutivos). Para a redução progressiva dos glicocorticoides, usaram-se diferentes imunossuppressores, isoladamente ou em combinação, como azatioprina (2 a 3 mg/kg/dia), metotrexato (20 a 25 mg/semana), ciclosporina (2 a 4 mg/kg/dia), micofenolato de mofetila (2 a 3 g/dia), leflunomida (20 mg/dia), dapsona (100 mg/dia), talidomida (50 a 100 mg/dia), ciclofosfamida (0,5 a 1,0 g/m<sup>2</sup> de superfície corporal), imunoglobulina humana intravenosa (1 g/kg/dia, durante dois dias consecutivos) ou terapia biológica (tocilizumab 8 mg/kg, a cada 4 semanas, abatacept 500 a 1000 mg nas semanas 0, 2 e 4 e depois a cada 4 semanas) e anti-inflamatórios não esteroides. Avaliaram-se os fármacos usados no curso da doença, bem como os prescritos na última consulta ambulatorial de cada paciente.

Determinou-se o status da PR de acordo com três grupos, com base na última consulta ambulatorial: (a) A PR ativa foi definida como a presença de quaisquer sinais e/ou sintomas associados à PR, depois da exclusão de causas infecciosas e/ou neoplásicas e de pacientes em uso de imunossuppressores e glicocorticoides; (b) A PR em remissão foi definida como a ausência de sintomas ou sinais associados à PR e a não uso de glicocorticoides/imunossuppressores nos últimos seis meses consecutivos; (c) A PR controlada foi definida na ausência de sintomas ou sinais associados à PR, mas com o paciente em uso de imunossuppressores e glicocorticoides (esses últimos progressivamente reduzidos).

Analisaram-se também as intervenções cirúrgicas (traqueotomia, implante coclear) para a PR e a mortalidade.

Avaliaram-se as seguintes condições: a) doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca congestiva) e b) fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabagismo).

A dislipidemia foi definida como um nível plasmático de colesterol total > 200 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL (homem) ou < 50 mg/dL (feminino), colesterol LDL > 130 mg/dL, triglicerídeos > 150 mg/dL ou uso de tratamento farmacológico para colesterol LDL ou triglicerídeos.<sup>14</sup> Determinou-se a presença de hipertensão arterial caso os pacientes recebessem medicação anti-hipertensiva ou quando a pressão sistólica era ≥ 140 mmHg e/ou a pressão diastólica ≥ 90 mmHg. O diabetes mellitus foi baseado nos resultados da medição da glicose plasmática.<sup>15</sup>

Para avaliar a prevalência de comorbidades nos pacientes com PR, foram incluídos 60 indivíduos saudáveis consecutivos (grupo controle). Os controles foram recrutados de abril de 2013 a abril de 2016 e pareados por idade, gênero e índice de massa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>) no início da PR.

## Análise estatística

Usou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição de cada parâmetro. Os dados foram expressos como a média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil 25-75) para variáveis contínuas ou como frequências (%) para variáveis categóricas. Calculou-se a mediana (intervalo interquartil 25-75) para variáveis contínuas sem distribuição normal. As comparações entre pacientes e controles e intrapacientes (do sexo feminino versus masculino) foram feitas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas. O teste de qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foram usados para avaliar as variáveis categóricas. As medidas foram expressas como odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Valores de p < 0,05 foram considerados significativos. Todas as análises foram feitas com o software estatístico SPSS 15.0 (Chicago, EUA).

## Resultados

Inicialmente, 30 pacientes consecutivos com PR foram comparados com 60 indivíduos saudáveis (tabela 1). Como esperado, idade atual, gênero, etnia e IMC foram semelhantes entre os dois grupos (p > 0,05). No entanto, o IMC médio nos pacientes com PR foi de 28,0 kg/m<sup>2</sup> e, portanto, estavam acima do peso. A duração média da PR foi de 6,0 (2,8 a 15,0) anos.

**Tabela 1 – Características gerais e comorbidades de pacientes com policondrite recidivante e indivíduos saudáveis controle**

Parâmetros	PR (n = 30)	Controles (n = 60)	p
Idade atual (anos)	49,0 ± 12,4	48,1 ± 11,3	0,753
Idade ao início da doença (anos)	40,9 ± 12,4	–	–
Duração da doença (anos)	6,0 (2,8-15,0)	–	–
Sexo feminino	21 (70,0)	42 (70,0)	1,000
Etnia branca	29 (96,7)	58 (96,7)	1,000
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 4,9	27,4 ± 5,2	0,623
Peso (kg)	72,4 ± 15,3	72,9 ± 16,2	0,893
<b>Comorbidades</b>			
Hipertensão arterial	16 (53,3)	14 (23,3)	0,008
Diabetes mellitus	5 (16,7)	2 (3,3)	0,039
Dislipidemia	16 (53,3)	26 (43,3)	0,382
Insuficiência cardíaca	1 (3,2)	0	–
Infarto agudo do miocárdio	0	0	1,000
Acidente vascular encefálico	0	0	1,000

PR, policondrite recidivante.

Resultados expressos em porcentagem (%), média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil 25-75).

Houve maior prevalência de hipertensão arterial (53,3% vs. 23,3%,  $p=0,008$ , respectivamente) e *diabetes mellitus* (16,7% vs. 3,3%;  $p=0,039$ ) em pacientes com PR em comparação com os controles. A dislipidemia e a distribuição de tabagismo foram semelhantes nos dois grupos, enquanto a insuficiência cardíaca foi encontrada apenas em pacientes com PR. Não houve casos de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico.

Na análise multivariada, após ajuste por gênero, idade e IMC, tanto a hipertensão arterial (OR 5,45; IC 95% 1,72 a 17,28) quanto o *diabetes mellitus* (OR 6,67; IC 95% 1,12 a 39,89) estiveram associados à PR.

Como uma análise adicional, os pacientes com PR foram comparados de acordo com a distribuição de gênero (nove homens vs. 21 mulheres) como mostrado na [tabela 2](#).

Idade atual do paciente, idade no início da doença, tempo entre o diagnóstico e o início dos sintomas e a duração da doença foram comparáveis entre os grupos separados por gênero. Todas as manifestações clínicas iniciais também foram semelhantes nos grupos PR e controle. No entanto, quanto às manifestações clínicas durante o seguimento, houve maior prevalência de perda auditiva, envolvimento vestibular e uveíte nos homens em comparação com as mulheres.

Na análise univariada, após ajuste por gênero, idade e IMC, a perda auditiva (OR 11,76; IC 95% 1,84 a 76,12), a uveíte (OR 15,16; IC 95% 2,20 a 104,83) e o envolvimento vestibular (14,70; IC 95% 1,59 a 136,14) estiveram mais frequentemente associados à PR em pacientes do sexo masculino do que em pacientes do sexo feminino.

**Tabela 2 – Características gerais e manifestações clínicas de pacientes com policondrite recidivante, de acordo com o gênero**

Parâmetros	PR Total (n = 30)	PR Masculino (n = 9)	PR Feminino (n = 21)	p
Idade atual (anos)	49,0 ± 12,4	46,9 ± 16,6	49,9 ± 10,4	0,629
Idade ao início da doença (anos)	40,9 ± 12,4	38,1 ± 13,0	42,1 ± 12,3	0,283
Diagnóstico – sintomas (meses)	6 (4-21)	4 (2-16)	7 (5-24)	0,085
Duração da doença (anos)	6,0 (2,8-15,0)	5,0 (3,0-9,0)	8,0 (2,0-17,0)	0,563
<b>Manifestações clínicas no início da doença</b>				
Febre	10 (33,3)	5 (55,6)	5 (23,8)	0,104
Fadiga	15 (50,0)	6 (66,7)	9 (42,9)	0,427
Condrite auricular	30 (100,0)	9 (100,0)	21 (100,0)	1,000
Perda de audição	3 (10,0)	1 (11,1)	2 (9,5)	1,000
Envolvimento vestibular	0	0	0	1,000
Condrite do septo nasal	3 (10,0)	0	3 (14,3)	0,534
Laringotraqueíte	1 (3,3)	0	1 (4,8)	1,000
Estenose subglótica	1 (3,3)	0	1 (4,8)	1,000
Bronquite	1 (3,3)	1 (11,1)	0	0,300
Episclerite	2 (6,7)	1 (11,1)	1 (4,8)	0,517
Uveíte	3 (10,0)	1 (11,1)	2 (9,5)	1,000
Costocondrite	2 (6,7)	0	2 (9,5)	1,000
Artralgia	5 (16,7)	1 (11,1)	4 (19,0)	1,000
Artrite	6 (20,0)	2 (22,2)	4 (19,0)	1,000
Envolvimento cardíaco	0	0	0	1,000
Envolvimento renal	0	0	0	1,000
Envolvimento neurológico	1 (3,3)	1 (11,1)	0	0,300
<b>Manifestações clínicas no seguimento</b>				
Condrite auricular	28 (93,3)	8 (88,9)	20 (95,2)	0,517
Perda de audição	9 (30,0)	6 (66,7)	3 (14,3)	0,008
Envolvimento vestibular	7 (23,3)	5 (55,6)	2 (9,5)	0,014
Ponte nasal	3 (10,0)	1 (11,1)	2 (9,5)	1,000
Traqueíte	8 (26,7)	3 (33,3)	5 (23,8)	0,666
Estenose subglótica	4 (13,3)	1 (11,1)	3 (14,3)	1,000
Bronquite	5 (16,7)	2 (22,2)	3 (14,3)	1,000
Episclerite	5 (16,7)	4 (44,4)	3 (14,3)	1,000
Uveíte	11 (36,7)	7 (77,8)	4 (9,0)	0,004
Costocondrite	6 (20,0)	2 (22,2)	4 (19,0)	1,000
Artralgia	18 (60,0)	6 (66,7)	12 (57,1)	0,704
Artrite	11 (36,7)	4 (44,4)	7 (33,3)	0,687
Envolvimento cardíaco	1 (3,3)	0	1 (4,8)	1,000
Envolvimento renal	0	0	0	1,000
Envolvimento neurológico	4 (13,3)	2 (22,2)	2 (9,5)	0,563

PR, policondrite recidivante.

Resultados expressos em porcentagem (%), média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil 25-75).

**Tabela 3 – Tratamento prévio (cumulativo) e atual de pacientes com policondrite recidivante, de acordo com o gênero**

Parâmetros	PR	PR	PR	p
	Total (n = 30)	Masculino (n = 9)	Feminino (n = 21)	
<i>Tratamento prévio</i>				
Pulsoterapia com MP	9 (30,0)	5 (55,6)	4 (19,0)	0,082
Prednisona	24 (80,0)	8 (88,9)	16 (76,2)	0,637
Ciclofosfamida	11 (36,7)	6 (66,7)	5 (23,8)	0,042
Azatioprina	14 (46,7)	6 (66,7)	8 (38,1)	0,236
Metotrexato	25 (83,3)	7 (77,8)	18 (85,7)	0,622
Ciclosporina	3 (10,0)	2 (22,2)	1 (4,8)	0,207
Micofenolato de mofetila	6 (20,0)	3 (33,3)	3 (14,3)	0,329
Leflunomida	1 (3,3)	1 (11,1)	0	0,300
Dapsona	2 (6,7)	0	2 (9,5)	1,000
NHAI	18 (60,0)	8 (88,9)	10 (47,6)	0,490
Talidomida	2 (6,7)	1 (11,1)	1 (4,8)	0,517
IVIg	4 (13,3)	2 (22,2)	2 (9,5)	0,563
Biológico	5 (16,7)	2 (22,2)	3 (14,3)	0,622
<i>Tratamento atual prednisona</i>				
Uso atual	8 (26,7)	3 (33,3)	5 (23,8)	0,666
Dose (mg/dia)	15,0 (8,2-20,0)	15 (15-20)	10 (6-30)	0,571
<i>Imunossuppressores</i>				
Nenhum	14 (46,7)	3 (33,3)	11 (52,4)	0,440
Um	15 (50,0)	6 (66,7)	9 (42,9)	0,427
Dois	1 (3,2)	0	1 (3,2)	–

IVIg, imunoglobulina humana intravenosa; MP, metilprednisolona; NHAI, *non-hormonal anti-inflammatory*; PR, policondrite recidivante. Resultados expressos em porcentagem (%), média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil 25-75).

Quanto ao tratamento cumulativo, observou-se uma maior tendência de pulsoterapia com metilprednisolona em homens em comparação com mulheres com PR (55,6% vs. 19,0%;  $p=0,082$ ) (tabela 3). Os pacientes do sexo masculino usaram significativamente mais ciclofosfamida do que as do sexo feminino (66,7% vs. 23,8%,  $p=0,042$ ). O uso de outros imunossuppressores foi comparável nos grupos masculino e feminino ( $p>0,05$ ). Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento atual (glicocorticoides e imunossuppressores) entre os dois grupos.

Procedimentos cirúrgicos de implante coclear foram feitos em dois (22,2%) pacientes do sexo masculino com PR, enquanto a traqueotomia foi feita em um (11,1%) paciente do sexo masculino e quatro (19,0%) do sexo feminino durante o seguimento (tabela 4).

O status de doença, remissão, atividade e controle estiveram igualmente distribuídos entre os gêneros.

Não houve diferença estatisticamente significativa na presença de doença cardiovascular e sua distribuição de fatores de risco de acordo com o gênero. Os parâmetros mais comuns nos homens foram a hipertensão arterial e a dislipidemia, seguidos pelo *diabetes mellitus*, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e tabagismo. Entre as mulheres, os parâmetros mais comuns foram a hipertensão arterial e a dislipidemia, seguidos do *diabetes mellitus*, infarto agudo do miocárdio e tabagismo.

Não houve casos de acidente vascular encefálico ou mortalidade.

## Discussão

No presente estudo, observou-se uma alta prevalência de hipertensão arterial e *diabetes mellitus* nos pacientes com PR. Além disso, os pacientes do sexo masculino apresentaram pior prognóstico do que as pacientes do sexo feminino no seguimento.

Embora a PR seja uma doença rara, fez-se uma análise em uma amostra de 30 pacientes consecutivos com PR definida. Os pacientes foram recrutados de um único centro, o que reduziu a variabilidade interavaliadores do seguimento. Além disso, para avaliar a prevalência de doença cardiovascular e seus fatores de risco, os pacientes foram pareados com 60 indivíduos saudáveis em relação a idade, gênero e índice de massa corporal.

A idade média dos pacientes no início da doença foi de 49 anos, comparável à idade dos pacientes na maior parte dos outros estudos,<sup>7-13</sup> mas contrasta com os estudos de McAdam *et al.*<sup>6</sup> e Hazra *et al.*<sup>11</sup> Esses estudos relataram uma idade média de 44 e 55 anos, respectivamente (tabela 5).

Embora a maior parte dos estudos mostre que a PR afeta ambos os gêneros de maneira semelhante,<sup>6-9</sup> os resultados do presente estudo encontraram que a PR afeta predominantemente as mulheres. A distribuição étnica na PR continua controversa. Embora a PR afete todos os grupos étnicos igualmente, algumas séries de caso encontraram predominância na população branca.<sup>1</sup> Os resultados do presente estudo corroboraram esse achado.



**Tabela 4 – Cirurgia, status de doença e comorbidades em pacientes com policondrite recidivante, de acordo com o gênero**

Parâmetros	PR	PR	PR	p
	Total (n = 30)	Masculino (n = 9)	Feminino (n = 21)	
<b>Cirurgia</b>				
Implante coclear	2 (6,6)	2 (22,2)	0	–
Traqueostomia	5 (16,7)	1 (11,1)	4 (19,0)	1,000
<b>Situação da doença</b>				
Remissão	14 (46,7)	3 (33,3)	11 (52,4)	0,440
Ativa	8 (26,7)	3 (33,3)	5 (23,8)	0,666
Controlada	8 (26,7)	3 (33,3)	5 (23,8)	0,666
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão arterial	16 (53,3)	5 (55,6)	11 (52,4)	1,000
Dislipidemia	16 (53,3)	5 (55,6)	11 (52,4)	1,000
Diabetes mellitus	5 (16,7)	2 (22,2)	3 (14,3)	0,622
Insuficiência cardíaca	1 (3,2)	1 (11,1)	0	1,000
Infarto agudo do miocárdio	0	2 (22,2)	3 (14,3)	0,622
Acidente vascular encefálico	0	0	0	1,000
<b>Mortalidade</b>	0	0	0	1,000

PR, policondrite recidivante.  
Resultados expressos em porcentagem (%).

**Tabela 5 – Estudos epidemiológicos que analisam a policondrite recidivante**

Autores [referências]	Estudo atual	McAdam et al. <sup>6</sup>	Michet et al. <sup>7</sup>	Chang- -Miller et al. <sup>8</sup>	Zeuner et al. <sup>9</sup>	Trentham et al. <sup>10</sup>	Hazra et al. <sup>11</sup>	Lin et al. <sup>12</sup>	Shimizu et al. <sup>13</sup>
Ano	2016	1976	1986	1987	1997	1998	2015	2015	2016
Estudo	Brasil	EUA	EUA	EUA	Alemanha	EUA	Reino Unido	China	Japão
Casos	30	159	112	129	62	66	106	158	239
Proporção (mulher: homem)	2,3:1	0,9:1	1,0:1	1,0:1	0,7:1	2,9:1	D	0,7:1	1,1:1
Idade ao diagnóstico da doença (anos)	41	44	51	50	46,6	46	55	45,3	52,7
Condrite auricular (%)		89	85	84	94	95	70	68	78
Deficiência auditiva (%)		46	30	ND	19	42	ND	25	ND
Artrite (%)		81	52	53	53	85	36	56	ND
Envolvimento laringotraqueal (%)		56	48	44	31	67	12	69	50
Inflamação ocular (%)		65	51	51	50	57	20	44	ND
Envolvimento cardiovascular (%)		9	6	3,9	23	8	ND	10	7,1
Envolvimento renal (%)		ND	26	23	7	9	ND	3	ND
Envolvimento nervoso (%)		ND	ND	ND	8	8	ND	12	12
Envolvimento cutâneo (%)		17	28	ND	25	38	12	46	14

ND, não descrito.

No presente trabalho, não foram encontrados casos de infarto agudo do miocárdio nem acidente vascular encefálico. No entanto, houve uma alta prevalência de hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Nessas condições, as causas podem ser multifatoriais (isto é: associadas à PR, tabagismo e/ou uso crônico de fármacos, particularmente glicocorticoides). Aliás, estudos anteriores mostraram que pacientes com condições reumáticas inflamatórias crônicas – como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, espondiloartrite (artrite psoriática e espondilite anquilosante), miopatias inflamatórias e artrite idiopática juvenil – estão em maior risco de desenvolver uma doença cardiovascular prematura.<sup>16-25</sup>

A manifestação clínica mais comum da PR é a condrite auricular,<sup>6-13</sup> o que coincide com o presente estudo. A condrite auricular é encontrada em todos os pacientes, sem diferença entre os gêneros. Deve-se notar que a condrite auricular poderia ser confundida com uma condição de etiologia infecciosa ou traumática. As outras manifestações clínicas encontradas são altamente variáveis, em outras séries de casos e neste estudo: condrite nasal, artralgia com/sem sinovite, laringotraqueíte, inflamação ocular. Os achados menos comuns foram envolvimento cardíaco, renal e neurológico.<sup>6-13</sup>

Em análise adicional, foram avaliados o curso clínico da PR e suas comorbidades, de acordo com a distribuição de gênero. Observou-se que o sexo masculino apresentou pior

prognóstico quando comparado com o sexo feminino, com alta prevalência de uveíte, perda auditiva e envolvimento vestibular (55,6%). Para corroborar esses dados, o grupo masculino teve tendência a receber mais terapia em pulsos de metilprednisolona e também recebeu mais pulsos de ciclofosfamida.

A perda auditiva condutiva se desenvolve em até 46% dos pacientes e pode ocorrer perda auditiva neurossensorial e disfunção vestibular. Poderia ser secundária à destruição da cartilagem com fechamento do meato acústico externo, otite média serosa ou obstrução da tuba auditiva, ou otite média serosa.<sup>4,26,27</sup>

A etiologia da perda auditiva neurossensorial e da disfunção vestibular pode ser a perda auditiva condutiva, a vasculite dos ramos da artéria auditiva interna<sup>28</sup> ou autoanticorpos contra locais de ligação labiríntica com resposta inflamatória local e posterior apoptose de células labirínticas.<sup>29</sup> A perda auditiva neurossensorial relacionada com o mecanismo vascular geralmente é permanente, enquanto a disfunção vestibular periférica geralmente é reversível.<sup>26</sup>

A inflamação ocular na PR pode afetar qualquer parte do olho e ocorre entre 20 e 60% dos casos.<sup>27-30</sup> No presente estudo, a uveíte ocorreu em aproximadamente 36,7% dos pacientes com PR.

No presente trabalho, 16,7% dos pacientes foram submetidos à traqueostomia (11,1% do sexo masculino e 19,0% do sexo feminino). O comprometimento do trato respiratório é observado em até 38% dos pacientes com PR na apresentação e em cerca de metade a dois terços dos pacientes ao longo do curso da doença.<sup>6,7,10</sup> O envolvimento das vias respiratórias geralmente é considerado ameaçador e relata-se que apresenta um mau prognóstico.<sup>7</sup> A traqueobroncomalácia, decorrente da perda do suporte dos andaimos cartilagosos das vias respiratórias superiores, pode ser vista como uma seqüela crônica da PR decorrente da inflamação recorrente.<sup>31,32</sup> O comprometimento respiratório decorrente da obstrução fixa das vias respiratórias ou do colapso hiperdinâmico pode causar morbidade e mortalidade significativas.<sup>33</sup>

No presente estudo, a distribuição das comorbidades e o status da doença foram comparáveis entre os grupos distribuídos por gênero. Não há dados sobre a distribuição das comorbidades entre os gêneros, mas o presente estudo não encontrou diferenças entre homens e mulheres. Os dados sobre o status de doença também são limitados. Na amostra estudada, 46,7% dos casos estavam em remissão, 26,7% em atividade e 26,7% controlados. Também é difícil determinar os fatores associados a esse status, que podem ser atribuíveis à gravidade da doença, à heterogeneidade dos sintomas clínicos, à ausência de protocolos de tratamento em razão da falta de ensaios clínicos controlados, à adesão ao tratamento ou a componentes genéticos.

A principal causa de mortalidade na PR é a obstrução das vias respiratórias secundária à pneumonia, insuficiência respiratória ou envolvimento cardiovascular progressivo.<sup>34</sup> No presente estudo, não ocorreram óbitos durante o seguimento dos pacientes.

Este estudo tem algumas limitações. As principais são que se trata de um estudo de coorte retrospectivo. Além disso, a inclusão de pacientes de apenas um centro de atenção terciária pode não representar o espectro completo da PR e pode ter

resultado em superestimação das complicações da doença ou de fármacos nesses casos mais graves. Por fim, outros fatores de risco cardiovascular não foram analisados, como o tabagismo, a dieta insalubre, a inatividade física e o baixo nível socioeconômico.

Em conclusão, foi encontrada uma alta prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus na PR e os pacientes do sexo masculino apresentaram pior prognóstico durante o seguimento do que as do sexo feminino. São necessários estudos epidemiológicos adicionais para confirmar os resultados do presente estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Sharma A, Gnanapandithan K, Sharma K, Sharma S. Relapsing polycondritis: a review. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1575-83.
- Gergely P Jr, Poor G. Relapsing polycondritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:723-38.
- Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, Mathew J, Danda D. Relapsing polycondritis - Case series from South India. *Clin Rheumatol*. 2009;28 Suppl 1:S7-10.
- Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polycondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:56-61.
- Peebo BB, Peebo M, Frenneson C. Relapsing polycondritis: a rare disease with varying symptoms. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:472-5.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polycondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:193-215.
- Michel CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polycondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*. 1986;104:74-8.
- Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, Michet CJ, Wagoner RD, Donadio JV Jr, et al. Renal involvement in relapsing polycondritis. *Medicine (Baltimore)*. 1987;66:202-17.
- Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polycondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997;24:96-101.
- Trentham DE, Le CH. Relapsing polycondritis. *Ann Intern Med*. 1998;129:114-22.
- Hazra N, Dregan A, Charlton J, Gulliford MC, D'Cruz DP. Incidence and mortality of relapsing polycondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology*. 2015;54:2181-7.
- Lin DF, Yang WQ, Zhang PP, Lv Q, Jin O, Gu JR. Clinical and prognostic characteristics of 158 cases of relapsing polycondritis in China and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2016;36:1003-9.
- Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous manifestations of patients with relapsing polycondritis: an association with extracutaneous complications. *Clin Rheumatol*. 2016;35:781-3.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on

- Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
15. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
  16. Movahedi M, Beauchamp M, Abrahamowicz M, Ray M, Michaud K, Pedro S, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1089-98.
  17. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquili R, Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes, from physiopatology. *J Nutr Metab*. 2012;2012:525093.
  18. Walker BR, Edwards CR. New mechanisms for corticosteroid-induced hypertension. *Br Med Bull*. 1994;50:342-55.
  19. de Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res*. 2013;65:793-9.
  20. de Souza FH, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:82-7.
  21. Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:415-9.
  22. Bruce IN. 'Not only, but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1492-502.
  23. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690-7.
  24. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34:585-92.
  25. Coulson EJ, Ng W-F, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1163-71.
  26. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev*. 2010;9:950-6.
  27. Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology*. 1986;93:681-9.
  28. Yu EN, Jurkunas U, Rubin PA, Baltatzis S, Foster CS. Obliterative microangiopathy presenting as chronic conjunctivitis in a patient with relapsing polychondritis. *Cornea*. 2006;25:621-2.
  29. Chow MT, Anderson SF. Relapsing polychondritis. *Optom Vis Sci*. 2000;77:286-92.
  30. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:384-9.
  31. Bachor E, Blevins NH, Karmody C, Kühnel T. Otologic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literatura and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx*. 2006;33:135-41.
  32. Suzuki S, Ikegami A, Hirota Y, Ikusaka M. Fever and cough without pulmonary abnormalities on CT: relapsing polychondritis restricted to the airways. *Lancet*. 2015;385:88.
  33. Adliff M, Ngato D, Keshavjee S, Brenaman S, Granton JT. Treatment of diffuse tracheomalacia secondary to relapsing polychondritis with continuous positive airway pressure. *Chest*. 1997;112:1701-4.
  34. Lee KS, Ernst A, Trentham DE, Lunn W, Feller-Kopman DJ, Boiselle PM. Prevalence of functional airway abnormalities in relapsing polychondritis. *Radiology*. 2006;240:565-73.