

## Perfil lipídico de pacientes com artrite reumatoide em uso de anti-TNF-alfa

*Lipid profile of patients with rheumatoid arthritis using anti-TNF-alfa*

Arthur Miguel Alves Beninca<sup>1</sup>, Marcelo Domingos Smiderle<sup>1</sup>, Marcos Henrique Heiderscheidt Jasper<sup>1</sup>, Paulo Henrique Stocker<sup>1</sup>, Jose Eduardo Ferreira Manso<sup>2</sup>, Oscar Capistrano dos Santos<sup>3</sup>, Barbara Stadler Kahlow<sup>1</sup>, Thelma Larocca Skare<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Portadores de artrite reumatoide têm risco aumentado para complicações sistêmicas, principalmente as cardíacas que são as maiores responsáveis por mortes nessa população.

**Objetivo:** Analisar o perfil lipídico destes pacientes antes e depois da introdução de Anti-TNF- $\alpha$ .

**Método:** Estudo retrospectivo de 93 pacientes usando anti-TNF- $\alpha$ . Coletaram-se dados epidemiológicos, clínicos, perfil lipídico, de atividade de doença, antes e 6 meses após introdução do anti-TNF- $\alpha$ .

**Resultados:** Estudaram-se 93 pacientes com idade média de 56,8 anos, a maioria de mulheres. Análises do perfil lipídico antes e depois da introdução do Anti TNF- $\alpha$  não mostraram diferenças. Alterações no DAS28-PCR e DAS28-VHS mostraram que estes medicamentos foram efetivos no controle da inflamação.

**Conclusão:** Não foi possível demonstrar alterações no perfil lipídico após uso de anti TNF- $\alpha$ , apesar destes medicamentos terem sido efetivos no controle da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Artrite reumatoide. Perfil lipídico. Imunobiológico. Anti-TNF-  $\alpha$ .

### Mensagem Central

Portadores de artrite reumatoide têm risco aumentado para complicações sistêmicas, principalmente as cardíacas que são as maiores responsáveis por mortes nessa população. Assim, analisar o perfil lipídico destes pacientes antes e depois da introdução de anti-TNF- $\alpha$  é pertinente. Este estudo apresenta dados de atividade de doença, antes e 6 meses após introdução do anti-TNF- $\alpha$ .

### Perspectiva

O perfil lipídico e o IMC podem sofrer alterações por fatores ambientais, como alimentação e exercícios físicos, os quais não se pode intervir em pesquisa retrospectiva. Contudo, após considerar essas limitações, pode-se dizer que há grande importância ao salientar que o valor numérico dos dados lipídicos pode não indicar o real dano aterosclerótico causado pela AR, incentivando, assim, maiores investigações quanto a função das partículas na aterogênese quando sob influência dos fármacos biológicos.

### ABSTRACT

**ABSTRACT - Background:** Rheumatoid arthritis patients have an increased risk for complications, especially cardiac, which are the main cause of deaths in this population.

**Objective:** Analyze the lipid profile of these patients before and after the introduction of anti-TNF- $\alpha$ .

**Method:** Retrospective study of 93 patients using anti-TNF- $\alpha$ . Epidemiological, clinical, lipid profile, disease activity data were collected before and 6 months after anti-TNF- $\alpha$  introduction.

**Result:** 93 patients with mean age of 56.8 years with the prevalence of female were studied. Lipid profile before and after the introduction of anti TNF- $\alpha$  had no differences. Changes in DAS28-PCR and DAS28-ESR showed that inflammation was controlled.

**Conclusion:** It was not possible to demonstrate changes in the lipid profile after the use of anti-TNF- $\alpha$ , although these drugs have been effective in the control of the disease.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis. Lipid profile. Immunobiologicals. Anti-TNF-  $\alpha$ .

## INTRODUÇÃO

**A**rtrite reumatoide (AR) é doença crônica inflamatória imunomediada, sistêmica que, quando não tratada, pode trazer dor, dano articular, declínio funcional e piora da qualidade de vida, com risco aumentado de comorbidades e mortalidade.<sup>1</sup> Possui prevalência em cerca de 1% da população mundial, sendo assim considerada enfermidade relevante no âmbito da saúde pública. Além das manifestações articulares mais comumente observadas nos quadros clínicos, podem ocorrer também complicações extra articulares como síndrome de Sjögren, nódulos reumatoides e complicações pulmonares e cardíacas.<sup>2</sup>

Dentre as diversas manifestações clínicas acima listadas aquela responsável pela maior mortalidade são as manifestações cardíacas; foi estimado que pacientes com AR possuem risco de lesão miocárdica aumentado em cerca de 60% quando comparados com a população em geral.<sup>3</sup> Esses números colocam os artríticos na mesma magnitude de risco para eventos cardiovasculares do que os portadores de diabetes melito tipo 2.<sup>3</sup> Esse risco aumentado está associado principalmente ao estado inflamatório crônico causado pela AR.<sup>1</sup> O processo inflamatório parece ser responsável pela diminuição dos níveis de colesterol e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e o nível de LDL pequeno e denso - partícula considerada pró-aterogênica - aumenta durante a inflamação.<sup>3</sup> Assim, o padrão do metabolismo lipídico durante a inflamação é pró-aterogênico e acredita-se que contribua para a aterosclerose, especialmente em casos crônicos de doenças inflamatórias, como ela. Dessa forma, a chance de isquemia miocárdica nesses pacientes está aumentada.

A partir do momento em que se soube dessa íntima relação entre o processo inflamatório e o aterogênico, novas maneiras de abordar esses pacientes do ponto de vista terapêutico começaram a surgir, visando controlar atividade inflamatória e coibir tais complicações.<sup>4</sup> Assim, o uso agressivo dos DMARDs (drogas modificadoras do curso de doenças reumáticas) tradicionais ou de novos medicamentos, como os biológicos, têm se oferecido como opção atraente. Em estudo de 49 pacientes com AR no qual 30 tiveram a sua atividade inflamatória controlada de forma satisfatória com anti-TNF- $\alpha$  por 12 meses, observou-se que a espessura da camada médio-intimal da carótida nos indivíduos que recebiam este medicamento e controlavam sua doença era significativamente menor do que os que não realizaram tal tratamento.<sup>4</sup> Esse efeito foi atribuído à melhora do processo inflamatório. Os anti-TNF- $\alpha$  também parecem exercer efeito direto no metabolismo lipídico.<sup>4</sup>

O objetivo deste estudo foi verificar a influência do uso de anti-TNF- $\alpha$  sobre o perfil lipídico e peso de amostra local de pacientes portadores de AR submetidos ao uso deste medicamento.

## MÉTODO

Após a devida aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, realizou-se estudo retrospectivo de 93 pacientes do ambulatório do

HUEM com diagnóstico de AR e usuários de anti-TNF- $\alpha$  acompanhados por período de 10 anos (janeiro de 2010 a dezembro de 2020).

Os dados coletados foram: epidemiológicos (sexo, idade, raça, uso de fumo); clínicos (idade de início da doença, presença de nódulos, envolvimento pulmonar pela AR e presença de fator reumatoide, índice de atividade da doença quando o anti-TNF foi indicado) e perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos), VHS e PCR, e peso e altura (para cálculo de índice de massa corporal - IMC) do paciente, antes da introdução do anti-TNF. Coletaram-se também dados de atividade da doença pelo DAS28- VHS. E DAS 8-PCR. O DAS28 avalia o nível de atividade da AR e abrange em conjunto várias medidas de avaliação;<sup>5</sup> nele são contempladas 28 articulações doloridas e 28 edemaciadas, escala visual analógica (EVA) do estado do paciente e VHS ou PCR.<sup>5</sup> Ele pode ser calculado usando calculadoras online (<https://www.das-score.nl/en/>) ou, então, por fórmula considerando 4 variáveis:  $0,56 \times \sqrt{n^\circ}$  de articulações doloridas +  $0,28 \times \sqrt{n^\circ}$  de articulações inchadas +  $0,70 \times \text{VHS}$  ou  $\text{PCR} + 0,014 \times \text{EVA}$ .<sup>5</sup> O paciente terá a AR caracterizada como em baixa atividade quando o DAS 28 for menor ou igual a 3,2, moderada entre 3,2 ou menor ou igual a 5,1 e como de alta atividade quando estiver maior ou igual a 5,1. Abaixo de 2,6 é considerado como remissão.<sup>5</sup> Estes mesmos testes de laboratório, dados antropométricos e de atividade de doença foram coletados novamente, 6 meses após uso de anti-TNF- $\alpha$ .

Para serem incluídos os pacientes deveriam preencher os critérios classificatórios do ACR/EULAR para AR e encontrar-se em uso de anti-TNF- $\alpha$  por pelo menos 6 meses.<sup>5</sup> Excluíram-se indivíduos que não tinham dosagem de perfil lipídico antes e 6 meses após a introdução do anti-TNF- $\alpha$ . Também foram excluídos os indivíduos em que a medicação hipolipemiante foi introduzida nos primeiros 6 meses após início do anti-TNF- $\alpha$ .

### Análise estatística

Os dados foram coletados em tabelas Excel. A distribuição da amostra foi estudada pelo teste de Shapiro Wilk. A comparação de dados pré e pós-uso do anti-TNF- $\alpha$  foi feita pelo teste t não pareado ou Mann-Whitney de acordo com a distribuição da amostra obtida. O p adotado foi de 0.05. Os cálculos foram feitos com auxílio do software GraphPad Prism version 8.0.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, "www.graphpad.com".

## RESULTADO

### Descrição da amostra estudada

Foram incluídos 93 pacientes entre 16-78 (56,8 $\pm$ 10,8) anos. Cerca de 81 (87%) eram mulheres e 12 (13%) homens, gerando proporção de 6,75 mulheres para cada homem. Quanto à raça, foram 68 (73,1%) caucasianos e 25 (26,9%) afrodescendentes. A média de idade ao diagnóstico foi 39,1 ( $\pm$ 11,9) anos; 54 (58,06%) não-fumantes; 21 (22,58%) confirmaram e 18 (19,35%) afirmaram histórico tabagista. O número de

pacientes com fator reumatoide (FR) positivo foi de 46 (49,46%) e fator reumatoide negativo de 47 (50,53%).

Quanto aos fármacos anti-TNF- $\alpha$ , 26 (27,95%) usavam adalimumabe, 32 (34,3%) infliximabe, 6 (6,45%) golimumabe, 6 (6,45%) certolizumabe e 23 (24,7%) etanercept. Como medicação concomitante 76 (81,72%) utilizavam prednisona, 66 (70,9%) leflunomida, 66 (70,9%) metotrexato, 28 (30,1%) antimaláricos, e 2 (2,15%) sulfasalazina.

### Comparação dos resultados pré e pós-uso do anti-TNF- $\alpha$

Em relação ao IMC não houve variação significativa ( $p=0,82$ ), sendo a média de 26,78 ( $\pm 4,32$ ) kg/m<sup>2</sup> nos meses anteriores ao uso de anti-TNF- $\alpha$  e de 26,92 ( $\pm 4,33$ ) kg/m<sup>2</sup> após o uso.

A média do DAS28-VHS antes do uso foi de 4,51 ( $\pm 1,35$ ) e após 3,77 ( $\pm 1,53$ ), havendo diferença significativa ( $p=0,0006$ ). O DAS28-PCR teve média, antes do uso, de 3,96 ( $\pm 1,27$ ) e, após de 3,20 ( $\pm 1,60$ ), havendo diferença significativa ( $p=0,0004$ ).

A comparação dos demais dados antes e 6 meses depois do uso do anti-TNF- $\alpha$  está na Tabela 1.

**TABELA 1** – Comparação de dados do perfil lipídico, provas de atividade inflamatória e índice de massa corporal (IMC) antes e 6 meses depois de uso de anti-TNF- $\alpha$

	Pre anti-TNF- $\alpha$	pós anti-TNF- $\alpha$	P
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Média de 26,78 $\pm$ 4,32	Média de 26,92 $\pm$ 4,33	0,82
Colesterol total (mg/dL)	Média de 189,5 $\pm$ 35,6	Média de 192,1 $\pm$ 39,0	0,63
Colesterol HDL (mg/dL)	Média de 57,0 $\pm$ 12,6	Média de 56,5 $\pm$ 12,2	0,79
Colesterol LDL (mg/dL)	Média de 108,3 $\pm$ 31,7	Média de 109,2 $\pm$ 30,7	0,83
Triglicerídeos (mg/dL)	Mediana de 109 (79,5-152,5)	Mediana de 106,0 (78,0-158,5)	0,88 (*)
VHS - mm	Mediana de 22,0 (10,0-38,5)	22,0 (14,5-40,0)	0,95 (*)
PCR - (mg/dL)	Mediana de 6,0 (3,0-15,0)	5,0 (1,99-12,2)	0,18 (*)

(\*)=Mann-Whitney; demais testes † não pareado; VHS=velocidade de hemossedimentação; PCR=proteína C reativa

## DISCUSSÃO

Neste trabalho foram avaliados prontuários de 93 pacientes que preencheram as exigências descritas para análise dos dados e compuseram a amostra que teve por objetivo avaliar o perfil lipídico de pacientes em uso de anti-TNF- $\alpha$  com AR. A amostra estudada foi representativa, uma vez que sexo, etnia e idade estavam de acordo com diversos outros estudos presentes no meio científico. Ela mostrou que não houve melhora no perfil lipídico dos pacientes e nem no IMC, apesar do controle da AR ter sido efetivo, como mostram os índices de atividade da doença de maneira significativa, tendo o DAS-28 VHS com  $p=0,0006$  o DAS-28 PCR com  $p=0,0004$ .<sup>6</sup>

Diferente do perfil lipídico alcançado pelos nossos resultados, a revisão de fontes realizado por Padula et al.<sup>1</sup> mostrou que os fármacos biológicos melhoraram o perfil lipídico, reduziram a resposta inflamatória e a camada média carotídea e por consequência o risco cardiovascular. Liao et al.<sup>7</sup> realizaram estudo de coorte observacional prospectivo em mulheres com AR, no qual foram acompanhadas PCR, CT, LDL, apolipoproteína A1 e B e a capacidade de efluxo de colesterol HDL, do qual foram excluídas mulheres que usaram medicações

hipolipemiantes 6 meses antes de iniciar o estudo e durante 1 ano após. De acordo com estes autores, foi observado que AR cursa com níveis de colesterol total e LDL menores do que na população geral; entretanto, o risco cardiovascular é maior. Esse processo é denominado de paradoxo lipídico. O estudo conduzido mostrou que os níveis de LDL e colesterol aumentaram durante a terapia medicamentosa com biológicos; no entanto, foram registrados menores valores de PCR, indicando redução do processo inflamatório, e melhora na função do HDL ( $p=0,002$ ) de extrair partículas de colesterol de macrófagos carregados de lipídios, mostrado pela sua capacidade de efluxo. Os autores concluíram que houve redução do risco cardiovascular e isso ocorreu pelo controle da inflamação.<sup>8</sup>

Avelar, Melo e Souza<sup>9</sup> fizeram referência ao perfil lipídico pró-aterogênico na AR como causa de diminuição do HDL e aumento de apolipoproteínas citando estudos científicos que falavam de fatores de risco "tradicionais" para a aterogênese na AR em atividade - como alguns que foram conduzidos em animais - e apontaram os efeitos das citocinas como responsáveis pela piora do perfil lipídico. Os efeitos incluem maior liberação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo, aumento da síntese de ácidos graxos e triglicerídeos pelo fígado e a redução da atividade da lipase no endotélio vascular, como afirmaram Choi e Seeger<sup>10</sup> Apesar disso, alguns trabalhos relatam a presença do risco aterosclerótico mesmo na ausência de perfil lipídico pró-aterogênico.

Neste trabalho considerou-se o perfil lipídico 6 meses após a terapia com drogas anti-TNF- $\alpha$ , o que pode ter sido fator na não alteração do perfil lipídico como aquele encontrado por Liao et al.<sup>7</sup> que consideraram 1 ano de uso de fármacos. Além disso, o perfil lipídico e o IMC podem sofrer alterações por fatores ambientais, como alimentação e exercícios físicos, fatores os quais não podemos intervir em pesquisa retrospectiva. Prontuários antigos e de difícil visualização também se apresentam como dificuldade frente à pesquisa.

Após considerar essas limitações, pode-se dizer que há grande importância ao salientar que o valor numérico dos dados lipídicos pode não indicar o real dano aterosclerótico causado pela AR, incentivando, assim, maiores investigações quanto a função das partículas na aterogênese quando sob influência dos fármacos biológicos.

## CONCLUSÃO

Não foi possível demonstrar alterações no perfil lipídico após uso de anti TNF- $\alpha$ , apesar destes medicamentos terem sido efeitos no controle da doença.

### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie - HUEM, Curitiba, PR, Brasil;

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

<sup>3</sup>Hospital Jesus Pequenino, Bezerros, PE, Brasil.

Conflito de interesses: Nenhum

Fonte de financiamento: Nenhuma

### Correspondência

Marcelo Domingos Smiderle

Email: marcelodsmiderle@gmail.com

**Como citar:**

Beninca AMA, Smiderle MD, Jasper MHH, Stocker PH, Manso JEF, dos Santos OC, Kahlow BS, Skare TL. Perfil lipídico de pacientes com artrite reumatoide em uso de anti-TNF-alfa. *BioSCIENCE*. 2024;82:e018

**Contribuição dos autores**

Conceituação: Arthur M. A. Beninca, Thelma L. Skare

Investigação: Marcelo D. Smiderle

Metodologia: Marcos H. H. Jasper

Administração do projeto: Barbara S. Kahlow

Supervisão: Marcos H. H. Jasper

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 16/02/2024

Aceito em: 05/04/2024

**REFERÊNCIAS**

1. Padula AL, Benedito VL, Bernardo LC, Cazallas P, Zago LR, Torres TM. O tratamento da artrite reumatoide com medicamentos biológicos e seu impacto no risco cardiovascular. VII Congresso Médico Universitário São Camilo. 2020;6(3):188-202. Doi: 10.5151/comsuc2019-17
2. Goeldner I, Skare TL, Reason IT de M, Utiyama SR da R. Artrite reumatoide: uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(5):495–503. Doi: 10.1590/S1676-24442011000500002
3. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daurès JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):862–8. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201148
4. Ferraz-Filho AC, dos Santos LP, Silva MB, Skare TL. Perfil lipídico e uso de anti-TNF- $\alpha$ . *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(5):444–7.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9):2569–81. Doi: 10.1002/art.27584
6. Fransen J, Stucki G, Van RPLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Rheum*. 2003;49(S5):214-24. Doi: 10.1002/art.11407
7. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS, Iannaccone C, Weinblatt ME, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(2):e001588. Doi: 10.1161/JAHA.114.001588
8. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136-40. Doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
9. Avelar AB, de Melo AKG, de Souza BDB. Avaliação prospectiva do perfil lipídico na artrite reumatóide. *Rev Bras Reum*. 2008;48(4):213–7. 10.1590/S0482-50042008000400004
10. Choi H, Seeger J. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis: The third national health and nutrition examination survey. *J Rheumatol*. 2005; 32(12):2311–16.