



ARTIGO ORIGINAL

A PRESENÇA DE DISLIPIDEMIA É MAIOR EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE QUE TEM ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCÓOLICA

DYSLIPIDEMIA IS MORE COMMON IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAS STEATOSIS

Luís Felipe Pavanello¹
Gláucio R. Werner de Castro²
Amanda Terra de Sá³
Dulcinéia Schneider⁴
Paulo Fontoura Freitas⁵
Ione Schneider⁶
Marina M Pereira⁷
Ivanio A Pereira⁸

RESUMO

Introdução: Na população sem artrite reumatoide a esteatose hepática está associada a síndrome metabólica, perfil lipídico anormal e aumento de biomarcadores pró-inflamatórios como PCR. Em diabéticos a sua presença se associa ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. Estudos que avaliam o impacto da presença de esteatose em pacientes com AR são escassos. **Objetivo:** Verificar a associação da esteatose hepática com parâmetros clínicos de atividade da AR e a presença de comorbidades. **Métodos:** Estudo caso-controle que incluiu 55 pacientes com AR e esteatose hepática não alcóolica versus 55 pacientes com AR sem esteatose, pareadas pelo sexo e idade. Utilizou-se ultrassonografia como método diagnóstico de esteatose hepática para estratificação dos grupos. **Resultados:** Dislipidemia foi presente em 80% no grupo caso (esteatose) e 63,6% no grupo controle com OR=2,3 (p=0,05). Da mesma forma, 74,5% dos pacientes com esteatose faziam uso de estatina versus 54,5% no grupo controle com OR=2,44 (p=0,046). A pesquisa de associação da presença de esteatose com outras comorbidades como HAS, DM tipo 2, hipotireoidismo e com o hábito do tabagismo não mostraram significância estatística (p>0,05). Em relação aos parâmetros laboratoriais analisados, como o FR, a VHS e a PCR, estes não diferiram nos dois grupos comparados (p>0,05). **Conclusão:** Dislipidemia é mais frequente em pacientes com AR que apresentam esteatose hepática, o que justifica a maior utilização de estatina neste subgrupo. Outras comorbidades e parâmetros laboratoriais da AR não se associam a presença de esteatose. Considerando ser a presença de esteatose hepática um fator de risco para evento cardiovascular na população em geral, em particular nos diabéticos, o reconhecimento da sua prevalência em AR e da sua associação com dislipidemia nestes pacientes é importante, devido a possibilidade de medidas de prevenção primária de eventos

¹ Médico graduado no curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

² Professor Doutor da Disciplina de reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

³ Médico graduado no curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

⁴ Professor Doutor da Disciplina de epidemiologia do curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

⁵ Professor Doutor da Disciplina de epidemiologia do curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

⁶ Professor Doutor da Disciplina de epidemiologia do curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

⁷ Aluna do curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis

⁸ Professor Doutor da Disciplina de reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina-UNISUL-Grande Florianópolis



cardiovascular.

Descritores: artrite reumatoide. esteatose. dislipidemia.

ABSTRACT

Introduction: Hepatic steatosis is associated with metabolic syndrome, abnormal lipid profile and increased pro-inflammatory biomarkers such as CRP in general population. Its presence in diabetics is associated with increased risk of cardiovascular events. Studies evaluating the impact of steatosis in patients with RA are scarce. **Objective:** To determine the association of NAFLD with clinical parameters of RA activity and the presence of comorbidities. **Methods:** Case-control study that included 55 patients with RA and hepatic steatosis versus 55 RA patients without steatosis, matched by sex and age. Ultrasonography test was done as diagnostic method for hepatic steatosis to stratification of groups. **Results:** Dyslipidemia was present in 80% in the case group (steatosis) and 63.6% in the control group with OR = 2.3 ($p = 0.05$). Similarly, 74.5% of patients with steatosis were taking a statin versus 54.5% in controls, OR = 2.44 ($p = 0.046$). The association for the presence of steatosis with other comorbidities such as hypertension, type 2 diabetes, hypothyroidism and smoking habit did not show statistical significance ($p > 0.05$). From laboratory parameters analyzed, as the RF, ESR and CRP, no differences in the two groups were found ($p > 0.05$). **Conclusion:** Dyslipidemia is more frequent in patients with RA who have hepatic steatosis, which justifies the increased use of statins in this subgroup. Other comorbidities and laboratory parameters of RA are not associated with the presence of steatosis. Considering that the presence of hepatic steatosis is a risk factor for cardiovascular events in the general population, particularly in diabetics, the recognition of their prevalence in RA and its association with dyslipidemia in these patients is important because of the possibility of primary prevention measures for cardiovascular events.

Keyword: rheumatoid arthritis. steatosis. dyslipidemia.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, de etiologia desconhecida que acomete preferencialmente as articulações. A prevalência é de 0,5 a 1% na população geral, com uma incidência de 30 casos para cada 100.000 habitantes¹. As mulheres são mais acometidas pela doença do que os homens (razão de 3:1). A doença pode iniciar em qualquer idade, porém o pico de incidência é dos 30 aos 55 anos. Embora a patogênese da AR não esteja esclarecida, sabe-se que existe uma predisposição genética para o aparecimento da doença². Pacientes portadores de uma sequência de aminoácidos chamada epítipo compartilhado nos genes HLA DRB1 têm maior chance de desenvolver a doença, em particular quando estes indivíduos são expostos a fatores ambientais como tabagismo, sílica ou infecções periodontais^{1,3}.

A qualidade de vida dos pacientes com AR é diminuída, com grandes transtornos profissionais e sociais, dado o comprometimento do estado geral e da capacidade funcional decorrentes da dor e deformidade articular que esses pacientes apresentam³⁻⁵.

A AR está associada ao aumento da morbimortalidade, devido principalmente a doenças cardiovasculares (DCV) decorrentes de aterosclerose, a qual é mais prevalente nestes pacientes⁶⁻¹¹.

Em pacientes com AR os tradicionais fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica



(HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, sedentarismo e tabagismo não justificam a maior prevalência de aterosclerose e eventos cardiovasculares¹²⁻¹⁴. A presença de citocinas pró-inflamatórias encontradas na AR, dentre elas o TNF, contribuem para o surgimento da disfunção endotelial, dislipidemia, efeitos pró-trombóticos e estresse oxidativo, que são fundamentais como fatores pró-aterogênicos¹⁴.

É de se salientar que pacientes com manifestações extra-articulares da AR têm maiores riscos de doença cardiovascular¹⁰.

O tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), cujo principal representante é o Metotrexato, foi associado com redução na mortalidade por eventos cardiovasculares⁷. Os DMCD biológicos, além de sua comprovada eficácia no controle da AR, são drogas promissoras no sentido de diminuir a inflamação sistêmica na AR e assim muitos fatores relacionados com o surgimento e progressão da aterosclerose¹⁵.

A inflamação sistêmica, uma característica da AR, pode desempenhar um papel-chave na aterosclerose acelerada^{16,17}, explicando a ligação entre AR e um aumento da incidência de doença cardiovascular. As células brancas do tecido adiposo podem influenciar nas funções imunes e processos inflamatórios na AR por secreção de adipocitocinas, bem como as citocinas clássicas, e estes mediadores têm proporcionado uma ligação plausível entre obesidade, inflamação e DCV. Aumento dos níveis séricos de adipocitocinas em pacientes com AR ativa podem se associar a ocorrência de aterosclerose acelerada e DCV e pode ter um papel no desenvolvimento do fator de necrose tumoral e nas erosões ósseas¹⁶⁻²⁰.

Atualmente, o tratamento da AR tem grande eficácia no envolvimento articular dos pacientes, e além disso determina impacto favorável nas doenças associadas^{21,22}.

As provas de função hepática estão alteradas em mais de 6% dos pacientes com AR. A histologia hepática em indivíduos com AR é inespecífica e inclui hiperplasia das células de kupffer, esteatose e infiltrado mononuclear em região periportal²³.

A esteatose hepática está associada com obesidade, resistência à insulina, HAS e dislipidemia e é considerada como uma das manifestações que ocorrem em pacientes com a síndrome metabólica^{24,25}. É a principal causa de doença hepática crônica nos Estados Unidos e outros países ocidentais, com uma prevalência tão alta quanto 30% na população geral¹⁷. A doença engloba um amplo espectro de condições, que vão desde a esteatohepatite não alcoólica, fibrose e cirrose. Também pode levar a carcinoma hepatocelular e está associada a vários riscos cardiovasculares^{24,25}.

Está a esteatose hepática em pacientes com AR associada com parâmetros clínicos da AR como atividade da doença (mensurada pela proteína c reativa, VHS), fator reumatoide, comorbidades e manifestação extra-articular?



OBJETIVOS

Analisar o impacto da presença de esteatose hepática em pacientes com AR com manifestações clínicas da doença e com comorbidades

MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se por ser caso-controle. A população do estudo (casos) foi composta por pacientes com AR que preenchiam critérios de classificação de AR do Colégio Americano de Reumatologia revisados em 1987 e apresentavam esteatose hepática, e o grupo controle constituído de pacientes com AR que não apresentam esteatose hepática. O estudo foi realizado no ambulatório de AR do Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, na Clínica Movimento especializada em doenças reumáticas e na Policlínica da Universidade do Sul de Santa Catarina na grande Florianópolis (UNISUL).

O tamanho da amostra foi calculado pela fórmula de cálculo de estudo de caso-controle, no programa OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) Version 2.3.1, com os seguintes parâmetros: intervalo de confiança de 95%, poder do teste de 80%, razão de controles para casos: 1:1, percentual de controles expostos: 20%, percentual de casos expostos: 70%^{26,27}. Tendo a necessidade de uma amostra total de no mínimo 100 pacientes, rebaixou-se o Odds Ratio de 9.33 para 3.50 assim chegando a uma amostra de 50 casos e 50 controles. Adicionou-se 10% para possíveis perdas, totalizando 55 casos e 55 controles. A amostra foi selecionada por conveniência não probabilística. Os prontuários de pacientes portadores de AR com faixa etária entre 18 e 75 anos que realizaram ultrassom para avaliação hepática foram analisados. Os grupos foram pareados por sexo e idade.

O banco de dados foi elaborado no programa Excel, e após isto, foi exportado para o programa SPSS 16.0. A análise estatística envolveu a construção de distribuições de frequências, verificação da presença de associação entre as variáveis independentes e a variável dependente (caso e controle), utilizando-se o qui-quadrado de Pearson para as variáveis qualitativas. Será testada a normalidade das variáveis quantitativas e aplicado o teste “t” de Student ou Kruskal Wallis. Foi utilizada a medida de associação OR com os respectivos intervalos de confiança (IC95%).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (CEP) da Universidade do sul de Santa Catarina (UNISUL)– Parecer Consubstanciado nº 228.817.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo os dados de 55 prontuários de pacientes das instituições supracitadas, com diagnóstico de AR e a presença da comorbidade esteatose hepática diagnosticada



pelo método de ultrassonografia, para compor o Grupo Caso e dados de 55 prontuários de pacientes das instituições supracitadas, com o diagnóstico da doença, mas com ultrassonografias que não evidenciaram esteatose hepática, para compor o Grupo Controle. Não existe um consenso para um método de diagnóstico de esteatose hepática, no presente estudo foi utilizado a ultrassonografia.

A análise que verificou o perfil epidemiológico dos participantes do estudo, e comparou os grupos caso e controle, está descrita na Tabela 1. No Grupo Caso houve uma frequência de Mulheres de 90,9% e Brancos 94,5%. No Grupo Controle as frequências foram de Mulheres (92,7%) e Brancos (96,4%). Não foi encontrada significância estatística quando associadas à esteatose hepática em pacientes com AR.

Tabela 1 – Gênero e etnia dos pacientes com AR e sua associação com esteatose hepática.

Variáveis	Esteatose Hepática		Total n(%)	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)
	Caso n(%)	Controle n(%)			
Sexo				1,000	
Mulher	50 (90,9)	51 (92,7)	101 (91,8)		1,28(0,31-5,03)
Homem	5 (9,1)	4 (7,3)	9 (8,2)		1
Etnia				1,000	
Branco	52 (94,5)	53 (96,4)	105 (95,5)		1,53(0,25-9,53)
Afrodescendente	3 (5,5)	2 (3,6)	69 (4,5)		1

As tabelas 2 e 3 apresentam a associação de esteatose hepática com parâmetros laboratoriais e morbidades, em comparação ao grupo controle. Em relação aos exames laboratoriais, não houve diferença significativa entre os parâmetros analisados.

A frequência de tabagismo foi de 20,0% no Grupo Caso, e 14,5% no Grupo Controle tendo um OR 1,47 sem significância estatística. Referente à utilização de estatina, 74,5% do grupo Caso utilizavam, e 54,5% do grupo Controle com OR de 2,44 com um $p=0,046$ mostrando significância estatística. Em relação à dislipidemia 80% e 63,6% respectivamente Grupo Caso e Controle com $p=0,05$.

Tabela 2 – Parâmetros laboratoriais na AR e perfil lipídico, e sua associação com esteatose hepática.

Variáveis	Esteatose Hepática		Valor de <i>p</i>
	Caso Média (DP)	Controle Média (DP)	
Idade	57,64 (9,12)	54,22 (12,07)	0,097
Anos de AR*	13,58 (6,6)	13,02 (7,1)	0,660
Fator Reumatoide	141,5 (275,8)	100,6 (144,3)	0,340
VHS†	33,1 (28,7)	28,7 (25)	0,400



PCR ‡	4,25 (9,78)	5,87 (19,84)	0,589
Colesterol Total	183,3 (41,7)	181,0 (35,3)	0,780
LDL §	104,2 (36,2)	102,3 (33,4)	0,770
HDL	55,8 (12,7)	56,6 (14,3)	0,790
Triglicerídeos	124,7 (63,8)	134,3 (53,6)	0,370
AST ¶	26,8 (16,2)	23,5 (7,4)	0,180
ALT **	36,0 (27,3)	29,3 (16,0)	0,120

*AR, Artrite Reumatóide, †VHS, Velocidade de Hemossedimentação, ‡PCR - C-reactive protein (Proteína C reativa), §LDL, Low density lipoproteins (Lipoproteína de baixa densidade), ||HDL, High density lipoproteins (Lipoproteína de alta densidade), ¶AST, Aspartato Aminotransferase, **ALT, Alanina Aminotransferase, Os valores médios dos lípides incluem os pacientes já em uso de estatina

Tabela 3 – Análise da associação de esteatose hepática com comorbidades em pacientes com AR

Variáveis	Esteatose Hepática		TOTAL n(%)	Valor de p	OR (IC 95%)
	CASO n(%)	CONTROLE n(%)			
Tabagismo				0,620	
Não	44 (80,0)	47 (85,5)	91 (82,7)	1	
Sim	11 (20,0)	8 (14,5)	19 (17,3)	1,47(0,54-3,99)	
Estatina				0,046	
Não	14 (25,5)	25 (45,5)	39 (35,5)	1	
Sim	41 (74,5)	30 (54,5)	71 (64,5)	2,44(1,1-5,47)	
Dislipidemia				0,050	
Não	11 (20,0)	20 (36,4)	31 (28,2)	1	
Sim	44 (80,0)	35 (63,6)	79 (71,8)	2,29(1,01-5,40)	
HAS*				0,340	
Não	22 (40,0)	28 (50,9)	50 (45,5)	1	
Sim	33 (60,0)	27 (49,1)	60 (54,5)	1,56(0,74-3,31)	
Diabetes Melito				1,000	
Não	39 (70,9)	38 (69,1)	77 (70,0)	1	
Sim	16 (29,1)	17 (30,9)	33 (30,0)	0,92(0,41-2,07)	
Hipotireoidismo				0,820	
Não	41 (74,5)	43 (78,2)	84 (76,4)	1	
Sim	14 (25,5)	12 (21,8)	26 (23,6)	1,22(0,51-2,96)	
Envolvimento Pulmonar				0,200	
Não	47 (85,5)	52 (94,5)	99 (90,0)	1	
Sim	8 (14,5)	3 (5,5)	11 (10,0)	2,95(0,74-11,8)	
Nódulo Reumatoide				0,780	
Não	47 (85,5)	49 (89,1)	96 (87,3)	1	
Sim	8 (14,5)	6 (10,9)	14 (12,7)	1,39(0,45-4,31)	

*HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica

A tabela 4 mostra a relação dos grupos casos e controles quando comparados ao uso de corticóide e o uso de biológicos. A respeito das drogas analisadas nos dois grupos estudados, 72,2%



dos pacientes portadores de AR com esteatose hepática utilizavam dose menor ou igual a 5mg com OR para esteatose de 1,49 (0,51-4,32). Ainda no grupo caso 61,8% dos pacientes utilizavam medicamentos biológicos com OR de 0,74 ambos os resultados sem significância estatística.

Tabela 4 – Análise da associação entre uso de corticóide e o uso de biológicos com esteatose.

Variáveis	Esteatose Hepática		Total n(%)	Valor de p	OR (IC 95%)
	Caso n(%)	Controle n(%)			
Prednisona (n=75)				0,590	
< ou = 5mg	26 (72,2)	31 (79,5)	57 (76,0)		1,49(0,51-4,32)
> 5mg	10 (27,8)	8 (20,5)	18 (24,0)		1
Biológicos				0,560	
Sim	34 (61,8)	30 (54,5)	64 (58,2)		0,74 (0,34-1,58)
Não	21 (38,2)	25 (45,5)	46 (41,8)		1

DISCUSSÃO

Este é um estudo que analisou o impacto da presença da esteatose hepática em pacientes com AR e seus parâmetros clínicos, tratamento e comorbidades associadas. A presença de esteatose hepática se associou a maior prevalência de dislipidemia e maior utilização de estatina, o que caracteriza um subgrupo de pacientes com AR de maior risco cardiovascular.

É sabido que esteatose hepática tem sido associada a maior chance de evento cardiovascular em populações sem AR. Assim, esteatose em AR e sua associação com dislipidemia deve determinar uma estratégia diferente de prevenção primária para evento cardiovascular.

Esteatose não está associada à etnia ou sexo em pacientes com AR. Nos EUA, Browning *et al*²⁸ analisou a distribuição do conteúdo de triglicerídeos hepáticos em 2287 indivíduos multiétnicos, amostra de base populacional (32,1% de brancos, 48,3% negros e 17,5% de hispânicos) utilizando a espectroscopia de prótons na ressonância magnética. A frequência de esteatose hepática variou significativamente com a etnia (45% em hispânicos, 33% de brancos, 24% em negros) e sexo (42% em homens brancos, 24% em mulheres brancas). A maior prevalência da esteatose hepática em hispânicos era devido à maior prevalência da obesidade e resistência à insulina neste grupo étnico. A prevalência de esteatose foi maior em homens do que mulheres entre os brancos, mas não em negros ou hispânicos.

A associação de esteatose com a prevalência de aterosclerose foi demonstrada por Di Minno *et al*²⁹, que avaliou prospectivamente esteatose hepática e a presença de placas carotídeas em pacientes com artrite psoriática, em pacientes usando anti-TNF.

Em relação ao tabagismo, não encontramos associação da presença de esteatose com o hábito tabágico, o que está de acordo com o estudo de Giles *et al*³⁰.



Quanto ao uso de estatinas em pacientes com esteatose hepática, 74,5% dos pacientes com esteatose faziam uso contra 54,5% do grupo controle, mostrando associação 2,44 vezes maior para o grupo caso com valor de $p=0,046$. Em Sheng *et al*³¹, o uso de estatinas como prevenção secundária para redução do risco de eventos cardiovasculares ou outra causa de mortalidade em AR ou osteoartrite não apresentou associação significativa.

Ridker *et al*³², analisou a relação entre a atividade inflamatória mensurada pela PCR e o uso de estatinas, avaliou a associação dos níveis de LDL e PCR após uso de estatinas, e o risco de IAM e morte por causas coronarianas, concluindo que pacientes que apresentaram níveis mais baixos de PCR após tratamento com as estatinas, tiveram melhores resultados clínicos comparados aos que possuíam PCR elevado após uso da medicação. Em outra publicação de McCarey *et al*³³, em estudo envolvendo o uso de atorvastatina em pacientes com AR, observou que tal medicamento reduziu os níveis de PCR em 50% ($p<0,0001$) e de VHS em 28% ($p=0,005$), não melhorando somente o perfil lipídico destes pacientes, mas também diminuindo a atividade inflamatória da doença, colaborando para a redução de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

Neste estudo em discussão, a maior taxa de utilização de estatinas no grupo caso quando, comparada com o grupo controle, confirma a associação encontrada de esteatose hepática com a presença de dislipidemia. Pacientes com AR e esteatose tiveram um risco 2,29 vezes maior de apresentar dislipidemia.

Makadia *et al*³⁴, estudou 6333 indivíduos assintomáticos sem doença cardiovascular clínica no Brasil a partir de novembro de 2008 a julho de 2010. A esteatose hepática foi detectada em 36% dos participantes. Indivíduos com tal comorbidade tinham níveis semelhantes de LDL, com um nível significativamente mais baixo de HDL e maior nível de triglicérides em comparação com aqueles sem esteatose. A esteatose hepática foi significativamente associada com dislipidemia aterogênica independente da obesidade, atividade física, hiperglicemia e inflamação sistêmica após ajuste multivariado.

Dados encontrados por Steiner e Urowitz³⁵ mostraram níveis superiores de colesterol total, em pacientes com AR em relação a pacientes sem a doença. Os níveis de HDL circulantes eram inferiores à população em geral. Toms *et al*³⁶ citam que dislipidemia afeta entre 55-65% dos pacientes com AR, tanto em fase precoce, como na fase tardia da doença, e que os níveis de HDL são menores em pacientes com AR. Pieringer *et al*³⁷ incluiu 203 pacientes com AR e 208 sem a doença, com maioria do sexo feminino, e encontrou níveis mais elevados de colesterol total em pacientes com AR, este fator com significância estatística ($p<0,001$) ao se analisar marcadores de disfunção vascular. Os dados do perfil lipídico neste estudo foram semelhantes em pacientes com AR com e sem esteatose, mas isto ocorreu devido à maioria dos pacientes com dislipidemia já estar em uso de estatinas no



momento da análise.

A HAS é comum em pacientes com AR, ao se analisar a presença de HAS no estudo, os resultados demonstraram frequência maior dessa comorbidade no grupo caso. Estudo de Giles *et al*³⁰ analisou a associação de AR resistência insulínica e DCV, e analisou o risco de cirrose. Foram estudados 113 pacientes onde os níveis de pressão arterial sistêmica foram maiores em pacientes com esteatose 129mmHg (DP 18) quando comparados aos pacientes sem esteatose 123mmHg (DP 21) com $P=0,22$. Em estudo realizado por Roman *et al*³⁸, que incluiu 80 pacientes portadores da doença comparando-os com 101 pacientes do grupo controle sem AR, e verificou que 5% dos pacientes do grupo controle tinham o diagnóstico de HAS contra 3% do grupo com AR. Já Solomon *et al*³⁹, em estudo realizado com 121700 pacientes do sexo feminino, portadoras de AR, encontrou frequência levemente superior de HAS em pacientes com diagnóstico de AR (33,7% dos casos vs 29,5% controle).

Em meta-análise realizada por Boyer *et al*²⁶, que selecionou 15 estudos caso-controle com 2956 casos e 2713 controles, no período de 1950 a 2008, não encontrou diferença na presença de HAS nos dois grupos. O que confirma que estudos da maior prevalência de HAS em pacientes com AR não são concordantes⁴⁰⁻⁴².

Mais uma das comorbidades estudadas foi o DM, e também foi avaliada a sua relação com esteatose. A frequência da comorbidade foi praticamente a mesma entre casos e controles não apresentando relação com esteatose hepática. Em artigo de revisão Angulo⁴³, que avaliou a prevalência de esteatose hepática em varias doenças, 75% dos pacientes com DM apresentavam esteatose hepática.

Lindhardsen *et al*⁴⁴ analisou uma coorte com 4311022 pessoas e avaliou se o risco de IAM em pacientes com AR era comparável ao risco de IAM em pacientes com DM. O estudo demonstrou que o risco de IAM é 10 anos mais cedo em pacientes com AR do que pacientes sem o diagnóstico da doença. Foram observados que a prevalência de AR e DM concomitante era superior no sexo feminino, com média de 61,6 anos de idade. Outro dado encontrado foi a taxa de incidência de IAM nos grupos estudados, onde pacientes com as duas comorbidades apresentaram índices superiores aos pacientes com a presença de apenas uma das doenças. Fazendo uma associação que esteatose hepática tenha uma estreita relação com SM, e esta por sua vez também com resistência insulínica e consequentemente DM e que todas estão diretamente associadas a eventos CV, existe a necessidade de acompanhamento desses pacientes e equilíbrio das doenças de base a fim de aumentar a expectativa de vida e reduzir o número de eventos cardiovasculares ao longo do tempo.

O hipotireoidismo diminui a captação hepática de ácidos graxos livres derivado de TG⁴⁵ e está associada com uma redução lipólise no tecido adiposo⁴⁶. Trabalhos recentes mostraram a importância dos hormônios da tireoide no metabolismo intra-hepático dos lipídios, incluindo a oxidação de ácidos



graxos como combustíveis para as mitocôndrias⁴⁷. Hipotireoidismo manifesto tem sido associado com ao desenvolvimento de esteatose hepática⁴⁸. A prevalência de esteatose hepática diagnosticada por ultrassom e a exclusão de outras causas de esteatose hepática em pacientes tratados com hipotireoidismo foi de 30,2 % quando comparado com 19,5 % na população de controle⁴⁹.

Em estudo de Kutluturk *et al*⁵⁰, pacientes com hipotireoidismo tem maior risco cardiovascular. Em pacientes com AR e hipotireoidismo, não se tem estudos suficientes para dizer se existe uma somatória dessas duas doenças para o risco DCV.

No presente estudo valores de Fator reumatoide foram maiores em pacientes com Esteatose, porém sem significância estatística, e valores de PCR também não mostraram associação significativa com a presença de esteatose. Não encontramos associação de esteatose hepática com a utilização de agentes biológicos, um tema ainda a ser explorado. Em Barbuio *et al*⁵¹, estudo realizado em ratos com esteatose hepática induzida por alimentação rica em gorduras, mostrou ativação pró-inflamatória por citocinas tanto de origem hepática quanto sistêmica, como também uma menor transdução do sinal da insulina no fígado. Estas citocinas mostraram relação importante com a progressão da esteatose para esteato-hepatite. A inibição do TNF- α , utilizando infliximabe em camundongos Wistar alimentados com um elevado teor de gordura reduziu a liberação dos marcadores pró-inflamatórios, TNF- α , IL-6, IL-1 β , e SOCS-3 no fígado, acompanhado da redução da deposição de gordura e fibrose e a melhora da transdução do sinal de insulina através do receptor de insulina Akt/FOXO1 e JAK2/STAT3. Mostrando que o uso de infliximabe em curto prazo reduz a inflamação, a esteatose/fibrose e a ação da insulina em modelos animais que tiveram uma dieta rica em gordura.

REFERÊNCIAS

1. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmun disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010;35(1):10 -14.
2. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial Associations of Rheumatoid Arthritis With Autoimmune Diseases and Related Conditions. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):661-8.
3. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):135-74.
4. Corbacho MI, Dapuetto JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):31-43.
5. Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LLS. Avaliação prospectiva da qualidade de vida em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):249-61.
6. Södergren A, Stegmayr B, Lundberg V, Öhman ML, Wallberg-Jonsson S. Increased incidence of



- and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:263–6.
7. Turesson C, Jacobsson LTH, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):605-14.
 8. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325–31.
 9. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:1-10.
 10. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:70–5.
 11. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 2012;344:1-12.
 12. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):885-906.
 13. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):845–52.
 14. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertias GK, Kritikos HD, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:28–33.
 15. Ede AEV, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, Putte LBV. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;27(5):277-92.
 16. Pereira IA, Borba EF. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2008 Sep 20;138(37-38):534-9.
 17. Chodick G, Amital H, Shalem Y, Kokia E, Heymann AD, Porath A, et al. Persistence with Statins and Onset of Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med.* 2010;7(9):1-13.
 18. Klaasen R, Herenius MMJ, Wijbrandts CA, Jager W, Tuyl LH, Nurmohamed MT et al. Treatment-specific changes in circulating adipocytokines: a comparison between tumour necrosis factor blockade and glucocorticoid treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;10:1-9.
 19. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of Serum lipid measures and systemic inflammation on The risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482–7.
 20. Morris SJ, Wasko MCM, Antohe JI, Sartorius JA, Kirchner HL, Dancea S, et al.



- Hydroxychloroquine Use Associated With Improvement in Lipid Profiles in Rheumatoid Arthritis Patient. *Arthritis Care Res.* 2011;63(4):530-4.
21. Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):483-95.
 22. Pereira IA. Rheumatoid arthritis: why to treat only arthritis, knowing that comorbidities are common and determine morbidity and mortality? *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):472-3.
 23. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;(63):123-9.
 24. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:1-9.
 25. Klementina FT, Damjana R, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Deregulation. *J Lipids.* 2011;2011:1-14.
 26. Boyer JF, Gourraudc PA, Cantagrela A, Davignonb JL, Constantina A, Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):179-83.
 27. Carvalho MSA, Cabral PC, Arruda IKG, Burgos MGPA, Diniz AS, Pernambuco JRB, Risk factors associated with hepatic steatosis; a study in patients in the Northeast Brazil. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1344-50.
 28. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
 29. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, et al. Hepatic steatosis, carotid plaques and achieving MDA in psoriatic arthritis patients starting TNF- α blockers treatment: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Oct;14(5):1-8.
 30. Giles JT, Bathon JM. Hepatic Steatosis in Rheumatoid Arthritis: Associations with Disease Characteristics, Pharmacotherapies, and Atherosclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64:9-14.
 31. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. Effectiveness of Statins on Total Cholesterol and Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:32-40.
 32. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):20-8.
 33. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2015-21.
 34. Makadia SS, Blaha M, Keenan T, Ndumele C, Jones S, Defilippis A, et al. Relation of Hepatic Steatosis to Atherogenic Dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2013;113:21-4.



35. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Apr;38(5):372-81.
36. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in Rheumatological Autoimmune Diseases. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:64-75.
37. Pieringer H, Brummaier T, Schmid M, Pichler M, Hayat-Khayyati A, Ebner S, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for an increased augmentation index regardless of the coexistence of traditional cardiovascular risk factors. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Aug;42(1):17-22.
38. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension.* 2005 Jul;46(1):194-9.
39. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1303-7.
40. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Mar;24(2):171-6.
41. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews.* 8 (2009) 663–667.
42. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, Banks MJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Sep;47(9):1286-98.
43. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002 Apr;346(16):1221-31.
44. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):929-34.
45. Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, et al. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology* 2009;150:5639–48.
46. Nedvidkova J, Haluzik M, Bartak V, Dostalova I, Vlcek P, Racek P, et al. Changes of noradrenergic activity and lipolysis in the subcutaneous abdominal adipose tissue of hypo- and hyperthyroid patients: an in vivo microdialysis study. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1018:541–9.
47. Sinha RA, You SH, Zhou J, Siddique MM, Bay BH, Zhu X, et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy. *J Clin Invest.* 2012;122:2428–38.
48. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dorr M, et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid.* 2012;22:568–74.
49. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012;57:150–6.



50. Kutluturk F, Yuce S, Tasliyurt T, Yelken BM, Aytan P, Ozturk B, et al. Changes in metabolic and cardiovascular risk factors before and after treatment in overt hypothyroidism. *Med Glas*. 2013;10(2):348-53.
51. Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol* 2007;194:539–50.