

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Larissa Moura de Matos Franco

VARIÁVEIS ASSOCIADAS À EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ARTRITE REUMATOIDE

Governador Valadares

2021

Larissa Moura de Matos Franco

VARIÁVEIS ASSOCIADAS À EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ARTRITE REUMATOIDE

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, *campus* Governador Valadares, como requisito parcial para conclusão do curso de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Pauline Martins Leite Borges

Co-orientador: Prof. Dr. Thiago Vinicius Ávila

Governador Valadares

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Franco, Larissa Moura de Matos.

Variáveis associadas à evolução clínica da artrite reumatoide / Larissa Moura de Matos Franco. -- 2021.
53 p.

Orientadora: Pauline Martins Leite Borges

Coorientador: Thiago Ávila

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2021.

1. Artrite reumatoide. 2. Evolução clínica. 3. DAS 28. 4. Estilo de vida. 5. Tratamento medicamentoso. I. Borges, Pauline Martins Leite, orient. II. Ávila, Thiago, coorient. III. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos e meu namorado que sempre estiveram ao meu lado durante minha jornada.

AGRADECIMENTOS

À **Deus** que sempre deu sentido a tudo que faço, é meu refúgio, minha proteção, e melhor amigo.

Aos meus pais **Juscelino** e **Etiane**, que nunca mediram esforços para apoiar meus sonhos e projetos, e sempre me cobrem com muito amor. Minha gratidão a vocês é eterna.

Aos meus irmãos **Victor** e **Larah** com quem compartilhei tudo e tive os melhores conselhos e risadas. Vocês são meu ombro amigo sempre que preciso.

Ao meu namorado **Matheus** que encontrei no meio dessa caminhada acadêmica e que se tornou meu maior parceiro de vida. Tudo ficou melhor com você ao meu lado.

À Professora Doutora **Pauline Martins Leite Borges** a quem tenho uma enorme admiração e gratidão por ter aberto tantas portas e oportunidades na minha jornada acadêmica, com experiências muito enriquecedoras e por ter me orientado neste trabalho com tanta dedicação e empenho.

Aos meus amigos que estiveram comigo deixando tudo mais divertido e leve. Obrigada pelo incentivo e palavras de confiança.

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica e sistêmica que acomete as articulações. A doença está associada a fatores autoimunes e ambientais e demonstra diferentes mecanismos patogênicos. O processo inflamatório causa destruição articular provocando sinovite. Células da imunidade inata participam da resposta inflamatória como apresentadoras de antígenos e através da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a produção de autoanticorpos pelos linfócitos B nas articulações e a liberação de citocinas por células T contribuem para o dano tecidual. O tratamento medicamentoso para artrite reumatoide compreende o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – sintéticos e biológicos. A doença tem a tendência de progressão levando ao surgimento de complicações sistêmicas, como doenças cardiovasculares. Diante disso, o presente estudo buscou identificar as variáveis associadas à evolução clínica da artrite reumatoide em pacientes atendidos em consultório médico através da análise de prontuário. Os participantes preencheram o questionário sociodemográfico que abordava perguntas referentes à idade, sexo, escolaridade, comorbidades, medicamentos em uso, suplementação vitamínica, tabagismo, atividade física e através de exame físico ou análise de prontuário calculou-se o DAS 28. O estudo demonstrou que o estilo de vida pode interferir na evolução da artrite reumatoide, de forma que pacientes que não fumam ou nunca fumaram apresentam mais chance de estarem em remissão e baixa atividade da doença. O tratamento medicamentoso pode apresentar influência na evolução da doença, visto que o uso de corticoide associado ao medicamento biológico indicou valores menores de DAS 28 em relação a pacientes que administravam apenas corticoide. Esses resultados sugerem que o hábito do tabagismo pode interferir no grau de atividade da artrite reumatoide associado ao grau moderado e alto da doença. Além disso, o uso de substâncias ou medicamentos biológicos em terapia medicamentosa demonstrou estar associado à redução da atividade da doença.

Palavras chaves: Artrite reumatoide, evolução clínica, DAS 28, estilo de vida, tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by chronic and systemic inflammation of the joints (synovial membrane). The disease is associated with autoimmune and environmental factors and demonstrates different pathogenic mechanisms. The inflammatory process causes joint destruction causing synovitis. Innate immunity cells participate in the inflammatory response as presenting antigens and through the release of pro-inflammatory cytokines. In addition, the production of autoantibodies by B lymphocytes in the joints and the release of cytokines by T cells contribute to tissue damage. Drug treatment for rheumatoid arthritis includes the use of non-steroidal anti-inflammatory, glucocorticoids and disease-modifying drugs - synthetic and biological. The disease has a progression leading to systemic complications, such as cardiovascular diseases. Thus, the objective of this study was to identify the variables associated with the clinical evolution of rheumatoid arthritis in 54 patients. Participants answered a sociodemographic questionnaire and the DAS 28 was calculated through physical examination or medical record evaluation. The study demonstrated that lifestyle can interfere in the evolution of rheumatoid arthritis, since who do not smoke or never smoked are more likely to be in remission and low disease activity. Drug treatment may have an influence on the evolution of the disease, since the use of corticosteroids associated with the biological drug indicated lower DAS 28 values in relation to patients who administered only corticosteroids. These results suggest that the habit of smoking can interfere in the activity of rheumatoid arthritis associated with the moderate and high degree of the disease. In addition, the use of biologicals drug has been shown to be associated with reduced disease activity.

Key words: Rheumatoid arthritis, clinical evolution, DAS 28, lifestyle, drug treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metodologia esquemática do estudo.....	19
Figura 2 – Desenho indicativo das articulações avaliadas para o cálculo do DAS 28.....	20
Figura 3 – Aplicativo “DAS 28” utilizado para calcular o grau de atividade da doença.....	21
Figura 4 – As comorbidades não afetam a evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados.....	33
Figura 5 – O estilo de vida pode interferir na evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados.....	35
Figura 6 – A suplementação não afeta a evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados.....	36
Figura 7 – O tratamento medicamentoso pode interferir na evolução da artrite reumatoide...37	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Categorização do grau de atividade da doença.....	21
Tabela 2 – Caracterização do Grupo de Estudo.....	28
Tabela 3 – Caracterização do Grupo de Estudo de Acordo com o Grau de Atividade da Doença pelo DAS 28.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ABAT	Abatacepte
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
AR	Artrite Reumatoide
DAS	Diseases Activity Score
FR	Fator Reumatoide
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IFP	Interfalangianas proximais
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon gama
JAK	Janus quinases
MCF	Metacarpofalangianas
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MTF	Metatarsofalangianas
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C Reativa
PMBC	Células Mononucleares do Sangue Periférico
RTX	Rituximabe
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
TNFi	Inibidor do fator de necrose tumoral
TOCI	Tocilizumabe
TOFA	Tofacitinibe
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Perfil epidemiológico.....	11
1.2 Mecanismos patogênicos e resposta imune	12
1.3 Diagnóstico da Artrite reumatoide.....	14
1.4 Tratamento da Artrite reumatoide.....	15
1.5 Artrite reumatoide e Coronavírus	16
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	19
3.1 Aspectos Éticos.....	22
3.2 Questionário Demográfico e Socioeconômico e análise de prontuário	22
3.3 Coleta de sangue e obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PMBC) 22	
3.4 Análise estatística	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1 Avaliação dos indivíduos de acordo com o grau de atividade da doença.....	29
Comorbidades podem não afetar a evolução da artrite reumatoide	33
O estilo de vida pode interferir na evolução da artrite reumatoide	34
Suplementação pode não afetar a evolução da artrite reumatoide	35
O tratamento medicamentoso pode interferir na evolução da artrite reumatoide	36
5. CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	44
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48
ANEXO C – Questionário Sociodemográfico.....	50

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crônica e sistêmica cuja etiologia está associada a fatores imunológicos, ambientais e genéticos. Um exemplo são as modificações pós-traducionais que podem ocorrer nas articulações de pacientes com artrite reumatoide induzidas por agentes ambientais e assim transformarem as moléculas próprias em imunogênicas. O fator ambiental pode ser considerado uma exposição prolongada ao cigarro, infecções ou outros estímulos que podem levar a uma resposta do sistema imunológico adaptativo através dos auto-anticorpos contra peptídeos citrulinados, podendo preceder em anos o aparecimento dos sinais da artrite reumatoide (GOELDNER et al., 2011). Apesar de poder acometer diversos órgãos e sistemas, a apresentação clínica da AR é caracterizada pelo envolvimento das articulações, preferencialmente de mãos e punhos em um processo inflamatório associado à disfunção progressiva, podendo levar à limitação funcional, complicações sistêmicas e deformidade. Em geral, a doença tem início com o envolvimento simétrico das pequenas articulações, dor, edema, fadiga, rigidez matinal e limitação dos movimentos por mais de uma hora (BIANCHI et al., 2014).

A dor articular é o principal sintoma da artrite reumatoide, e o aumento do volume articular é o principal sinal. A cápsula articular possui fibras nociceptivas sensíveis ao estresse mecânico gerando a dor, e o aumento de volume é devido ao acúmulo de líquido sinovial acompanhado de hipertrofia da membrana sinovial e espessamento da cápsula. As deformidades acontecem com o progredir da doença devido à fibrose dos tecidos e surgimento de atrofia muscular. As articulações metacarpofalangianas (MCF), interfalangianas proximais (IFP), os pulsos, as articulações metatarsofalangianas (MTF) e as articulações do joelho são as mais frequentemente envolvidas (ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014).

Doenças reumáticas possuem a tendência de progressão e gravidade do prognóstico levando ao surgimento de complicações sistêmicas e, devido a isso, a artrite reumatoide além de requerer tratamento com terapia de inflamação, também requer prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, assim como demais complicações. A mortalidade cardiovascular na artrite reumatoide é maior que na população em geral, devido ao aumento de fatores de risco para doenças cardiovasculares, como: hipertensão arterial, dislipidemia, excesso de peso, tabagismo, além da inflamação crônica e distúrbios autoimunes que são bases da patogênese da artrite reumatoide (PEREIRA et al., 2012). O diagnóstico precoce da doença e o início imediato da intervenção terapêutica são fundamentais, pois nas primeiras 12 semanas o

controle da atividade da doença é mais eficaz, prevenindo que a inflamação resulte em lesões articulares irreversíveis e possa gerar melhores resultados a médio e longo prazo. Na prática clínica, a estratégia de tratamento visando principalmente remissão ou baixa atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide de início recente tem melhorado significativamente os desfechos da doença (MONTI et al., 2015).

1.1 Perfil epidemiológico

A artrite reumatoide afeta aproximadamente 0,5% a 1% da população mundial e 0,2% a 1% da população no Brasil. O início da doença se dá mais comumente entre 35 e 50 anos de idade e a prevalência é maior com o aumento da idade (NAGAYOSHI et al., 2018; SGARBI; MACIEL, 2009; MOTA et al., 2015). A doença é três vezes mais frequente em mulheres que em homens. Uma das principais características de doenças autoimunes é sua forte predominância no sexo feminino, isso pode ser devido a um possível efeito dos hormônios sexuais no sistema imune, onde os estrógenos teriam papel exacerbador e a testosterona efeito protetor. Além disso, o uso de contraceptivos orais também é envolvido como outro fator que contribui para a maior prevalência no sexo feminino (SGARBI; MACIEL, 2009). O aparecimento da doença está relacionado à predisposição genética e à interação de agentes ambientais com essa predisposição. Tabagismo, infecções e obesidade estão associados ao maior risco de desenvolver artrite reumatoide, sendo que fumar é um dos principais fatores (CASTELLANO et al., 2019). A herdabilidade da artrite reumatoide é estimada em cerca de 60%. Os genes do complexo de histocompatibilidade principal codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade, conhecidas como antígenos leucocitários humano (HLA) originando moléculas HLA-A, B e C (classe I) e HLA-DR, DQ e DP (classe II). A associação de artrite reumatoide com antígenos HLA-DR4 é o fator genético mais estudado, e quando presente, o paciente apresenta quadro da doença mais grave e com mais manifestações extra articulares do que aqueles pacientes que não são HLA-DR4 positivos (KURKO, 2013; COSTA; BECK, 2011). Manifestações extra-articulares são oriundas do envolvimento sistêmico da artrite reumatoide e representam todos os sinais e sintomas que não estão associados diretamente com o sistema locomotor. As manifestações extra-articulares mais comumente encontradas são nódulos reumatoides, pericardite, derrame pericárdico, pleurite, derrame pleural, doença pulmonar intersticial e hipertensão da artéria pulmonar (MOURA et al., 2012). A incidência, gravidade e desfecho da doença demonstram variabilidade entre grupos de origem étnica diferente. Essa variabilidade está relacionada ao nível

socioeconômico e ao estágio de desenvolvimento dos países. Em países subdesenvolvidos sabe-se que pacientes com artrite reumatoide apresentam manifestações clínicas mais graves e possuem pior prognóstico, em decorrência do acesso limitado a médico, especialista e/ou medicação (ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014).

1.2 Mecanismos patogênicos e resposta imune

A artrite reumatoide demonstra ser uma doença com diferentes mecanismos patogênicos, tais como a ocorrência de um infiltrado inflamatório predominante mononuclear, hiperplasia sinovial e proliferação vascular associada à produção de citocinas pró-inflamatórias especialmente na membrana sinovial e na cartilagem que reveste as articulações. O processo inflamatório causa destruição articular levando à perda de tolerância imunológica em indivíduos geneticamente suscetíveis, provocando sinovite. Células da imunidade inata como neutrófilos, macrófagos, mastócitos e células natural killer participam da resposta inflamatória na sinóvia. Os macrófagos participam como células apresentadoras de antígenos e como células efetoras por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como: fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23, espécies reativas de oxigênio e produção de prostanoídes e metaloproteinases da matriz extracelular (OLIVEIRA et al., 2017). Quimiocinas como CXCL-1, CXCL-2 e CCL-5 também têm sido citadas como marcadores da doença (HUANG et al., 2019). Recentemente, uma proteína biológica com atividade fundamentalmente anti-inflamatória foi relacionada a manifestação menos grave da artrite reumatoide – trata-se da Anexina-1, mediador bastante importante no controle da migração leucocitária e da lesão tecidual frente ao processo inflamatório (CASTRO-CALDAS, 2006).

Acredita-se que o evento inicial seja provavelmente a ativação de células T dependentes de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1. Essa ativação leva a ativação e proliferação de células endoteliais e sinoviais, recrutamento e ativação de células pró-inflamatórias, secreção de citocinas e proteases a partir de macrófagos e produção de anticorpos. A produção de citocinas, em particular o INF- γ liberado pelo linfócito Th1 intensifica a resposta inflamatória, em especial pela ativação de macrófagos. A ativação de linfócitos Th1 é regulada positivamente por células apresentadoras de antígenos residentes na articulação, mediante captura e apresentação de auto-antígenos em moléculas do MCH de classe II com conseqüente expressão de moléculas co-estimuladoras (MARQUES et al., 2010; MORAIS et al., 2014). A diferenciação das células T CD4+ em

células Th1 é regulada pela citocina IL-12. Kim et al. (2000) identificaram níveis elevados de IL-12 no soro e fluido sinovial de uma porção substancial de pacientes, correlacionando com a gravidade da doença. Dessa forma, os linfócitos Th1 demonstram que podem contribuir para a patogênese da artrite reumatoide.

O ativador do receptor do fator nuclear kappa B (RANK) é um receptor nuclear expresso por precursores de osteoclastos que medeiam a osteoclastogênese depois de se ligar ao seu ligante, o RANKL. A hiperexpressão de diversas citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17) favorece a ativação, diferenciação e proliferação de osteoclastos induzidos pelo RANKL, promovendo a reabsorção óssea inflamatória, além de inibir a apoptose dessas células. Além disso, em pacientes com artrite reumatoide encontram-se altos níveis de linfócitos Th17 na sinóvia, esses linfócitos produzem IL-17 que regula a expressão de RANKL, contribuindo para a osteoclastogênese e o avanço do dano articular. As células T reguladoras CD4⁺ e CD25⁺ são responsáveis pela inibição da proliferação e produção de citocinas pelas células T efectoras, porém, embora a frequência dessas células esteja aumentada no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide, não é possível assegurar que essas células sejam ativadas nesse ambiente devido à perda de auto-tolerância aos auto-antígenos de peptídeos citrulinados, como a profilagrina, a filagrina e a vimentina, favorecendo a persistência do processo inflamatório articular. Além disso, a apoptose de células T é inibida, possivelmente devido ao alto nível de citocinas anti-apoptóticas, como IL-2, IL-4 e IL-15, presentes no processo inflamatório da artrite reumatoide (BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015; ALARCON; ANDRADE, 2007; OLIVEIRA et al., 2017).

A resposta imune humoral contribui através da diferenciação e proliferação de células B que produzem citocinas e podem funcionar como células apresentadoras de antígenos de classe II, colaborando para a perpetuação da sinovite. A patogênese da artrite reumatoide também se caracteriza pela produção de auto-anticorpos contra a porção Fc de moléculas de IgG, como o fator reumatoide (FR) que reage com os anticorpos produzidos nas articulações sinoviais produzindo imunocomplexos que levam a ativação do complemento e posterior dano tecidual. Outro auto-anticorpo significativo para o diagnóstico é o direcionado contra peptídeos citrulinados (anti-CCP). A citrulinização ocorre através de reações bioquímicas no momento da modificação pós-traducional de proteínas em que um resíduo de arginina é convertido em citrulina. Os anticorpos anti-CCP são produzidos localmente por células B presentes na membrana sinovial inflamada e no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide sendo associados com a progressão erosiva óssea da doença, sugerindo que

pacientes com altos títulos de anti-CCP possam ter doença mais agressiva e, portanto, pior prognóstico (OLIVEIRA et al., 2017; TEIXEIRA et al., 2007).

1.3 Diagnóstico da Artrite reumatoide

O diagnóstico da artrite reumatoide é feito por meio da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos. A doença é avaliada clinicamente pelo cálculo da atividade da doença através do Diseases Activity Score (DAS 28) que possui como parâmetro laboratorial a velocidade de hemossedimentação (VHS) ou Proteína C Reativa (PCR), avaliação do número de articulações acometidas com dor e edema e percepção global da doença pelo paciente (EVA de 0-100). O resultado serve para a categorização do paciente em estado de remissão ou atividade leve, moderada e alta ao longo das consultas, além de avaliar a resposta ao tratamento do paciente (DEUS JÚNIOR et al., 2015). Consideram-se os 2 dimídios corporais na avaliação, sendo analisadas as seguintes articulações: ombros (1 ponto cada), cotovelos (1 ponto cada), punhos (1 ponto cada), 10 metacarpofalangeanas (sendo 5 de cada mão – 1 ponto cada), interfalangeanas dos polegares (1 ponto cada), 8 interfalangeanas proximais (sendo 4 de cada mão – 1 ponto cada), joelhos (2 pontos cada). O máximo de pontos possível por essa etapa é de 28, o que justifica o nome DAS28. A proteína C reativa é um marcador útil que avalia a intensidade de inflamação sistêmica que responde à infecção e ao trauma ativando componentes do complemento do sistema imunológico e tem sido associada a condições de doenças incluindo artrite reumatoide. A velocidade de hemossedimentação é avaliada para medir proteínas de inflamação de fase aguda encontradas no plasma devido à capacidade do eritrócito de se ligar em marcadores de processos inflamatórios. Na artrite reumatoide os níveis de PCR e VHS geralmente se encontram aumentados (KAINTH; GIGLIOTTI, 2014). A ressonância magnética é a técnica de imagem que traz mais benefícios ao diagnóstico da doença, pois sinaliza precocemente alterações tanto de tecidos moles quanto de cartilagem e ossos. O fator reumatoide é o autoanticorpo mais usado como marcador diagnóstico para artrite reumatoide através de testes de aglutinação. O anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) também tem sido muito estudado quanto à sua importância como marcador para diagnóstico e com grande valor preditivo para o prognóstico na doença (SARAUX et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2007).

1.4 Tratamento da Artrite reumatoide

O tratamento medicamentoso para artrite reumatoide compreende o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos, (MMCD) sintético, alvo-específico - inibidor seletivo das Janus quinases (JAK) e imunossuppressores. Para o tratamento da artrite reumatoide é importante o controle precoce da doença para que seja possível levá-la ao estado de remissão ou deixá-la no menor grau de atividade possível, além de controlar a inflamação e prevenir a progressão para manifestações extra-articulares e doenças cardiovasculares (BYKERK et al., 2012; CARRIO et al., 2015).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) preconiza que o tratamento deve ser iniciado preferencialmente como monoterapêutico, com um MMCD sintético, sendo a primeira escolha o metotrexato. Se houver respostas parciais ao medicamento ou intolerância a esse, é considerado falha. Pode-se, então, fazer uma combinação de MMCDs sintéticos ou ainda troca entre esses MMCDs. Caso haja nova falha em três meses, é possível tentar uma segunda linha de tratamento, associando um MMCD sintético – preferencialmente o metotrexato -, a um MMCD biológico, sendo um inibidor do fator de necrose tumoral (TNFi) como primeira opção ou abatacepte (ABAT) que bloqueia a cascata de ativação de células T impedindo posterior produção de citocinas pró-inflamatórias ou tocilizumabe (TOCI) anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o receptor da interleucina 6. Se ainda houver falha após três meses com o tratamento de segunda linha, pode-se tentar manter o MMCD sintético – o metotrexato – e mudar o MMCD biológico para outro TNFi ou ABAT ou rituximabe (RTX) anticorpo com afinidade pela CD20, proteína transmembrana de linfócitos B, provocando lise das células CD20+, ou TOCI ou ainda tofacitinibe (TOFA) inibidor seletivo das JAK (MOTA et al., 2015; VENSON et al., 2012; MOSS et al., 2014; SANTOS et al., 2019).

A suplementação de vitamina D tem sido alvo de um número crescente de pesquisas, pois além da sua função no metabolismo de cálcio, tem demonstrado efeitos imunossuppressores e estreita relação com doenças autoimunes, visto a ampla expressão do receptor de vitamina D em uma variedade de tecidos corporais, incluindo células imunológicas. O efeito imunomodulador da vitamina D leva à diminuição da produção de interleucinas-2 (IL-2), do interferon-gama (INF- γ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B. A insuficiência da vitamina D está relacionada com o aumento da resposta

imunológica Th1 pró-inflamatória (MARQUES et al., 2010). Um estudo de metanálise demonstrou que pacientes com níveis séricos satisfatórios de vitamina D tinham 24% menos chance de desenvolver artrite reumatoide (LEE; BAE, 2016).

Além do tratamento medicamentoso, existem estratégias de tratamento não farmacológicas que podem melhorar o prognóstico da artrite reumatoide, com destaque para a prática de exercícios físicos que aborda o desenvolvimento da amplitude do movimento, da funcionalidade, da capacidade cardiovascular e da força muscular. Pacientes com artrite reumatoide apresentam maior risco de doença cardiovascular, dessa forma, torna-se interessante o efeito da atividade física para a diminuição do risco cardiovascular (SANTANA et al., 2014). A restrição de exercícios físicos está relacionada com a piora da sintomatologia articular. Além disso, para pacientes com artrite reumatoide, inclusive os casos especiais, recomendam-se terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica de forma individualizada (SANTANA et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.5 Artrite reumatoide e Coronavírus

Os coronavírus são uma família de vírus RNA envelopado distribuído amplamente entre humanos que leva a sintomas respiratórios, gastrointestinais e neurológicos. No momento atual, vive-se a pandemia de COVID-19, doença capaz de desencadear quadros graves no ser humano. Assim, frente a essa pandemia de infecção pelo novo Coronavírus, torna-se importante avaliar a gravidade da infecção frente a outras moléstias. Sabe-se que pacientes com artrite reumatoide em uso de imunossupressores de uma maneira geral são considerados de “alto risco” (SBR, 2020). Mediante comprovação de infecção, estas medicações devem ser interrompidas temporariamente, e assim que os sintomas da doença desaparecerem, a medicação deve ser reiniciada. Ainda não há informações na literatura que demonstraram maior risco para infecção pelo coronavírus mais grave em pacientes em imunossupressão. No entanto, com base em epidemias anteriores, os especialistas acreditam que possa haver esta possibilidade (SBR, 2020). É importante ressaltar que o risco de infecção não é igual para todos os imunossupressores. Pacientes em uso de anti-TNF apresentam maior risco de tuberculose, enquanto aqueles em uso de inibidores de JAK têm maior risco para infecção por herpes zoster, e ainda não se sabe como o uso destas medicações pode complicar a evolução da COVID-19. Antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina vêm sendo estudados como possibilidade de tratamento para a Covid-19, e esses medicamentos apresentam melhora de sintomas nas doenças reumáticas, porém, as dosagens são diferentes

para a doença reumática crônica e para uma síndrome aguda que requer um tratamento emergencial como a Covid-19 (SBR, 2020).

Uma vez que a artrite reumatoide é uma doença que afeta uma grande parcela de indivíduos e os fatores relacionados à sua evolução clínica ainda não são todos conhecidos, torna-se necessário a busca pela identificação de variáveis que possam contribuir para a gravidade da doença. Assim, nesse estudo, foi caracterizado o perfil de pacientes com artrite reumatoide provindos do consultório da Dra. Fabíola Sampaio Brandão (Integrante da Equipe do Projeto) em Governador Valadares e analisada a relevância de fatores sociodemográficos, clínicos e laboratoriais no estado de doença desses indivíduos.

2. OBJETIVOS

O objetivo se baseou na identificação de variáveis associadas a evolução clínica da artrite reumatoide em pacientes atendidos em consultório médico através de questionários e análise de prontuário.

2.1 Objetivos específicos

- Avaliar aspectos sociodemográficos através de questionário e análise de prontuário.
- Avaliar o quadro clínico dos pacientes através do exame físico e análise de prontuário.
- Avaliar o estilo de vida de pacientes através de questionário e análise de prontuário.
- Avaliar a terapia medicamentosa utilizada por pacientes através de questionário e análise de prontuário.
- Realizar a obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PMBC) através da coleta de sangue para posterior análise de marcadores imunológicos.
- Correlacionar aspectos sociodemográficos, quadro clínico, estilo de vida e terapia medicamentosa com a evolução clínica da doença nos participantes do estudo.

3. METODOLOGIA

O estudo contou com 54 indivíduos portadores de artrite reumatoide assistidos pela reumatologista Dra. Fabíola Sampaio Brandão. Todos os participantes do estudo receberam um número de identificação, dessa forma, não é possível expor os indivíduos frente aos dados coletados. Entre esses, foi realizada a aplicação do questionário (Anexo C) em 32 indivíduos e, devido ao início da Pandemia do Coronavírus, não foi possível continuar o contato com os pacientes, assim, foi realizada a análise de prontuário de 22 indivíduos. Devido a Pandemia, a coleta de sangue foi realizada apenas nos indivíduos que responderam ao questionário (n=32), e através dela obteve-se a separação de PBMC (células mononucleares do sangue periférico) que foram armazenadas para posterior análise. A partir da determinação do DAS 28 através de questionário e prontuários foi realizada análise estatística para avaliar quais fatores poderiam interferir no grau de atividade da doença (Figura 1).

Figura 1 - Metodologia esquemática do estudo



O estudo contou com a participação de 54 indivíduos, sendo que 32 responderam ao questionário e 22 foram avaliados através da análise de prontuário. A partir da determinação do DAS 28 realizou-se a análise estatística para avaliar quais fatores estariam relacionados ao grau de atividade da doença. Foi realizada a coleta de sangue dos indivíduos que responderam o questionário (n=32) e obteve-se as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) para posterior avaliação de marcadores imunológicos.

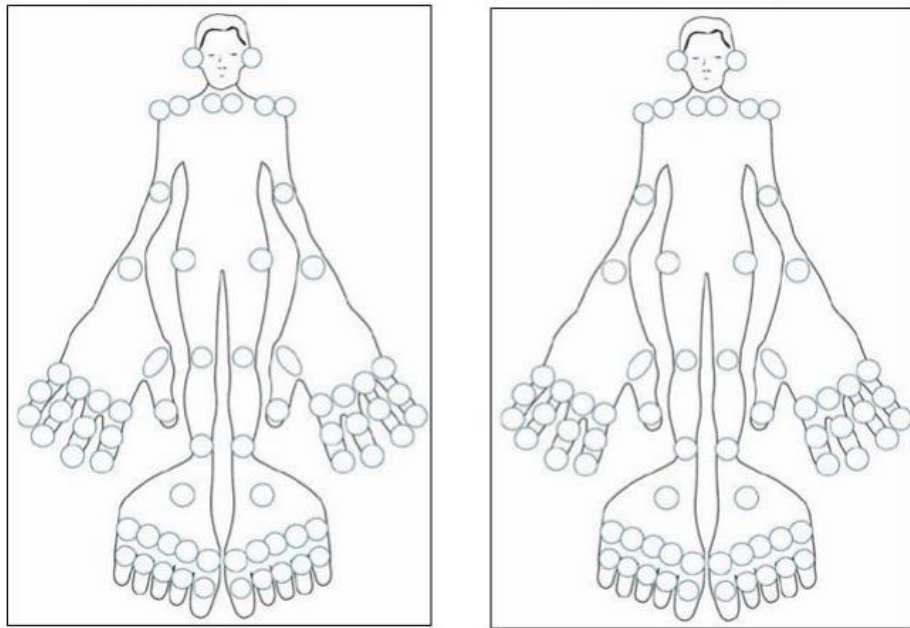
Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O DAS 28 é o principal índice para avaliar o grau de atividade do paciente e sua determinação foi realizada através da aplicação de questionário sociodemográfico e por meio da análise de prontuário. O DAS 28 possui como parâmetro laboratorial a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a avaliação do número de articulações acometidas com dor e

edema. Realizou-se um exame físico para possibilitar o cálculo do DAS 28 utilizando um desenho ilustrativo das articulações que havia no questionário, sinalizando as articulações doloridas e edemaciadas (Figura 2). Ao final, foram anotados os últimos exames laboratoriais de cada paciente e foi obtido o valor de VHS que auxiliou no cálculo.

Figura 2 – Desenho indicativo das articulações avaliadas para o cálculo do DAS

28



De um lado do desenho foram marcadas as articulações dolorosas e do outro lado as articulações edemaciadas.

Por meio de um aplicativo chamado “DAS 28”, foi calculado o valor do DAS 28 inserindo o valor de articulações com dor, o valor de articulações com edema e o valor de VHS, de forma que o próprio aplicativo calculou e apresentou o valor obtido e qual o grau de atividade da doença o indivíduo se encontrava (Figura 3). O valor do DAS 28 dos indivíduos que não responderam ao questionário foi obtido através da análise de prontuário, sendo a Dra. Fabíola Sampaio Brandão (CRMMG 59018 – integrante da equipe deste projeto) a responsável por ter realizado o procedimento do cálculo do DAS 28, através do mesmo aplicativo.

Figura 3 – Aplicativo “DAS 28” utilizado para calcular o grau de atividade da doença

1	2 ABC	3 DEF
4 GHI	5 JKL	6 MNO
7 PQRS	8 TUV	9 WXYZ
0		<x

DAS28ESR	3.90	Moderate
DAS28ESR	disease activity	
>5.1	high	
3.2~5.1	moderate	
<3.2	low	
<2.6	remission	

Adiciona-se o número de articulações com dor, edema e o valor de VHS do indivíduo. O aplicativo libera o valor obtido e o grau de atividade associado.

O valor obtido do DAS 28 é utilizado para categorizar o indivíduo em estado de remissão ou atividade baixa, moderada e alta da doença (Tabela 1). Quanto maior for o valor encontrado, maior a evolução clínica e gravidade da doença no indivíduo.

Tabela 1 – Categorização do grau de atividade da doença

Grau DAS 28	Valor *
Remissão	< 2.6
Baixo	2.6 - <3.2
Moderado	3.2 - 5.1
Alto	> 5.1

*Valores menores que 2.6 indicam que o indivíduo está em remissão da doença. Valor entre 2.6 e menor que 3.2 indica grau baixo. Valor entre 3.2 e 5.1 indica grau moderado, enquanto valores acima de 5.1 indicam grau alto de atividade da doença.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

3.1 Aspectos Éticos

O presente projeto faz parte dos objetivos de um projeto que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF através da Plataforma Brasil (CAAE – 12825719.6.0000.5147) (Anexo A). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) contendo todas as informações dos procedimentos a serem realizados foi apresentado e assinado pelos pacientes, sendo indispensável para que os mesmos participassem do estudo (Anexo B).

3.2 Questionário Demográfico e Socioeconômico e análise de prontuário

O questionário foi aplicado na residência de 32 participantes do estudo e continha duas etapas, a primeira abordava perguntas referentes aos dados demográficos como idade, sexo, escolaridade e perguntas quanto à comorbidades, medicamentos de uso contínuo, suplementação vitamínica e mineral, reposição hormonal, tabagismo, atividade física e fisioterapia. Na segunda etapa do questionário, o foco foi avaliar a doença, caracterizando tempo de sintomas, diagnóstico e tratamento, deformidades articulares presentes, manifestações extra-articulares da artrite reumatoide e os medicamentos já utilizados ou ainda em uso para tratamento. Realizou-se um exame físico para possibilitar o cálculo do DAS 28. Devido a Pandemia do Coronavírus no início de 2020, a forma de aquisição dos dados foi adaptada e então, optou-se pela aquisição de dados através da análise do prontuário médico de 22 indivíduos. Dentre esses, apenas foi possível a determinação do DAS 28 em 18 indivíduos, pois não foi encontrado o valor desse índice nos prontuários de 4 participantes. Dessa forma, o valor de DAS 28 foi determinado para 50 indivíduos, sendo 32 através de questionários e 18 através da análise de prontuário.

3.3 Coleta de sangue e obtenção de células mononucleares do sangue periférico (PMBC)

Os 32 pacientes que responderam ao questionário foram até o consultório da Profa. Dra. Fabíola Brandão para o procedimento de coleta de sangue. A coleta foi realizada a vácuo utilizando 2 tubos contendo heparina sódica como anticoagulante (Vacutainer®, Becton

Dickinson, EUA). A separação das células foi realizada segundo o procedimento descrito por GAZZINELLI et al. (1983).

O sangue foi diluído na proporção de 1:1 em PBS diluída 1:10, seguida da homogeneização com auxílio de uma pipeta estéril. Em tubos de polipropileno de 50 mL, foram adicionados 4 mL de Ficoll-hipaque. Logo após, 8 mL do sangue diluído foram lentamente adicionados nas paredes dos tubos, de modo a evitar a mistura do sangue com o ficoll. Em seguida, os tubos foram centrifugados a 1480 rpm, durante 40 minutos, a 25° C (Model j-6b Centrifuge, Beckman). Após a centrifugação, foi observado em todos os tubos a formação de um anel de células mononucleares na interface entre a solução separadora de ficoll e o plasma. O anel de células mononucleares foi coletado com auxílio de pipeta Pasteur (Thomas Laboratory Specialities, Philadelphia, PA) e transferido para tubos cônicos de polipropileno de 50 mL (Falcon).

Acrescentou-se 15 mL de PBS nos tubos sobre o pellet de células que se formou e realizou-se duas lavagens das células sendo diluídas 1:1 em PBS1x e centrifugadas a 10 minutos, 4°C, 1320rpm. Ao término da centrifugação, o sobrenadante foi desprezado e o pellet de células foi ressuspenso em meio RPMI 1640 (GIBCO) acrescido de 5% 32 de soro humano AB+ (SIGMA), 3% de antibiótico-antimicótico (solução estoque: 10.000 unidades de penicilina, 100.000 µg de estreptomicina e 25µg de fungizona por mililitro, GIBCO BRL) e 1,6% de L-glutamina (Solução estoque: 200Mm, GIBCO, Grand Island, NY, USA) - meio denominado CMBLAST – para a posterior contagem das células e cálculos para o plaqueamento. As análises foram interrompidas em virtude da Pandemia do Coronavírus, porém, as células foram armazenadas em nitrogênio líquido para posterior análise de parâmetros imunológicos.

3.4 Análise estatística

Os dados do estudo obtidos dos questionários foram analisados pelos programas Excel e Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA) as diferenças foram consideradas significativas ao nível de α 0,05. As análises foram feitas através dos testes ANOVA, Turkey, T de Student e Razão de chances.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O grupo de estudo envolveu 54 pacientes com artrite reumatoide. As informações referentes à idade, sexo, comorbidades, estilo de vida, uso de suplementos, uso de medicamentos e atividade da doença podem ser visualizadas na Tabela 2. Entre os 54 indivíduos, a maioria são mulheres, $n= 46$ (85,2%) e 8 (14,8%) são homens, de forma que a proporção foi de 5,75 mulheres para cada 1 homem. Esse dado corrobora outros achados na literatura que associam maior taxa de casos da doença a indivíduos do sexo feminino, sendo duas a três vezes mais comuns do que em homens (TEIXEIRA et al., 2007; MOTA et al., 2011; ALMEIDA; ALMEIDA; BERTOLO, 2014).

A idade dos pacientes variou de 12 a 79 anos com a média de idade de $59,38 \pm 13,23$ anos e mediana de 60 anos. Quando categorizada em faixas etárias de $\leq 30,0$ anos, 31 a 59 anos e ≥ 60 anos, apesar de acometer principalmente idosos, foram diagnosticados 2 (3,7%) pacientes abaixo de 30 anos, 24 (44,4) tinham entre 31 a 59 anos e 26 (48,1%) 60 anos ou mais (Tabela 2). De acordo com a literatura, a artrite reumatoide é mais frequente com o aumento da idade. Em um estudo realizado por Mota et al. (2011) foi relatado uma predominância da doença entre a quarta e sexta década da vida. Outro estudo realizado por Oliveira et al. (2017) relatou maior incidência na faixa etária de 30 a 50 anos. Observamos uma proporção semelhante entre indivíduos de 31 a 59 anos e acima de 60 anos, sugerindo que embora na literatura a maioria dos indivíduos com AR seja idosa, em nosso estudo houveram indivíduos jovens acometidos, o que pode significar mudança no cenário de diagnóstico da doença para idade adulta, e não somente em idosos.

Em relação à comorbidades, foi observado que a maioria dos pacientes, 35, (64,8%) possui outras doenças associadas enquanto 19 (35,2%) não possuem (Tabela 2). Destacam-se 29 (53,7%) pacientes portadores de Hipertensão arterial sistêmica e 6 (11,1%) portadores de Diabetes mellitus. Além dessas doenças, observou-se bronquite, doença do refluxo gastroesofágico, depressão, fibromialgia, glaucoma, catarata, rinite, infarto agudo do miocárdio prévio, gastrite, lúpus eritematoso sistêmico, fibrose pulmonar, ansiedade e osteoporose. Indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide têm maior chance de apresentar outras doenças associadas, como as de etiologia autoimune, e comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus, sendo fundamental o entendimento e manejo adequado dessas comorbidades, pois elas contribuem para o aumento do risco cardiovascular e maior mortalidade observada nesse grupo (PAREIRA et al., 2012). Um estudo de metanálise demonstrou que pacientes com artrite reumatoide tinham 48% mais

chance de desenvolver eventos cardiovasculares pela primeira vez em comparação com a população geral (AVINA-ZUBIETA et al., 2012).

Entre os pacientes do grupo estudado, apenas 10 (18,5%) praticam exercício físico, enquanto a maioria 44 (81,5%) não pratica nenhuma atividade física (Tabela 2). Dentre as estratégias de tratamento não farmacológicas da artrite reumatoide, destaca-se a prática de exercícios físicos que aborda o desenvolvimento da amplitude do movimento, da funcionalidade cardiovascular e da força muscular. Estudos mostram que a falta de exercício físico para pacientes com artrite reumatoide está relacionada a piora de sintomas articulares e aumento do risco cardiovascular (SANTANA et al., 2014). A artrite reumatoide é caracterizada por perda de massa celular associada ao comprometimento funcional, predominantemente, de musculoesquelético (sarcopenia), sendo sua etiologia multifatorial, incluindo o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, alterações hormonais e limitação de atividade física. Exercícios que promovam ganhos de força e massa muscular estão associados à melhora da funcionalidade e contribuem para o controle da atividade da doença (TEIXEIRA; FILIPPIN; XAVIER, 2012). No distrito federal, foram avaliados 72 pacientes da Coorte Brasília com AR inicial, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília. 43,05% dos participantes referiram praticar algum exercício físico, sendo a caminhada a atividade mais prevalente no grupo, possivelmente pela facilidade de execução (SILVA et al., 2013). Esse dado difere de um grande estudo transversal internacional que avaliou mais de 5000 pacientes em 21 países. Nesse último, apenas 13,8% dos participantes relataram prática de atividade física por pelo menos três vezes na semana, dado esse que se aproxima bastante do que encontramos – 18,51%. A maioria dos pacientes afirmaram serem inativos, sem exercício regular semanal. O público inativo principal foi de mulheres, idosos, com comorbidades associadas e maiores níveis de DAS 28 (SOKKA et al., 2008).

O hábito do tabagismo ou o ex-tabagismo é considerado um grande fator de risco associado à artrite reumatoide. Esse fator de risco foi identificado em 11 (20,4%) dos pacientes deste estudo (1/5), enquanto 43 (79,6%) não fumam ou nunca fumaram (Tabela 2). Esse valor indica proporção de fumantes maior do que a encontrada por Mikuls et al. (2010), que identificaram tabagismo em 52/605 (8,52%) pacientes. Além de ser fator de risco para artrite reumatoide, o tabagismo aumenta a chance do aparecimento da doença em pessoas que tenham predisposição genética, aumenta a gravidade do quadro articular e está associado a manifestações extra-articulares da doença. Além disso, indivíduos tabagistas diagnosticados com artrite reumatoide têm menor resposta clínica ao uso de drogas antirreumáticas como o

MTX ou uso de agentes biológicos anti-TNF (PEREIRA et al., 2012). O estudo no distrito federal que avaliou 72 indivíduos identificou que 62,5% de seus pacientes nunca haviam fumado e, 11,1% eram atualmente tabagistas e 26,3% ex-tabagistas. Esses resultados corroboram os apresentados nesse estudo, nos quais a grande maioria dos indivíduos (79,62%) não referiu tabagismo quando abordada (SILVA et al., 2013).

Em relação à suplementação, 20 (37,0%) pacientes utilizavam algum suplemento ou associações deles e a maioria, 34, (63,0%) não fazia uso (Tabela 2). Um estudo prospectivo publicado por Andrade e colaboradores em 2018 demonstrou prevalência maior que 90% deficiência ou insuficiência dos níveis séricos de vitamina D em um universo de 45 pacientes com artrite reumatoide (ANDRADE et al., 2018). Os suplementos avaliados foram vitamina D, ácido fólico, ferro, cálcio e ômega 3, de forma que 12 (24%) utilizavam vitamina D, 11 (22%) utilizavam ácido fólico, 2 (4%) utilizavam ferro, 5 (10%) utilizavam cálcio e 2 (4%) utilizavam ômega 3. A artrite reumatoide é uma doença imunomediada e acredita-se que o evento inicial seja provavelmente a ativação de células T dependentes de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1, caracterizada como inflamatória. A deficiência de vitamina D está associada à exarcebação da resposta imunológica Th1. Dessa forma, nos últimos anos, a participação da vitamina D na patogênese, atividade e tratamento da artrite reumatoide tem crescido com base nos resultados e nas observações de estudos clínicos e experimentais, pois a deficiência de suplementação pode aumentar o risco de desenvolvimento de artrite reumatoide (MARQUES et al., 2010). As células Th17 têm evidenciado um importante papel na resposta imunológica de doenças autoimunes. Em relação à artrite reumatoide, essas células parecem determinar o desenvolvimento da sinovite e a destruição articular por meio da interação com células dendríticas, macrófagos e células B, além da produção de IL-17, que favorece a reabsorção óssea. O grande desafio é como controlar a atividade dessas células Th17 em doenças autoimunes. O metabólito ativo da vitamina D (1,25(OH)2D) tem demonstrado efeito regulador direto da atividade patogênica de células Th17 em pacientes com artrite reumatoide através da supressão da produção de IL-17 e IFN- γ . Além disso, estudos demonstram que os bloqueadores do TNF exigem a presença de 1,25(OH)2D para suprimir a atividade do Th17, e consequentemente a inflamação sinovial nos tecidos articulares. Dessa forma, sugere-se que adicionar a suplementação de vitamina D à uma terapia de bloqueio de TNF pode ter um papel adicional em neutralizar a atividade patogênica de Th17 na artrite reumatoide e outras doenças autoimunes mediadas por Th17 (GOELDNER et al., 2011; HAMBURG et al., 2012; BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015).

Entre os pacientes avaliados, 5 (9,2%) administravam somente corticoide, 21 (38,8%) administravam apenas metotrexato, 6 (11,1%) administravam apenas biológicos, 1 (1,8%) fazia associação de corticoide e metotrexato, 3 (5,5%) associavam corticoide e biológicos, 6 (11,1%) associavam metotrexato e biológicos, 4 (7,4%) associavam corticoide, metotrexato e biológicos, e 8 (14,1%) não fazia uso de nenhum medicamento (Tabela 2). A maioria dos pacientes administravam apenas metotrexato (MTX), um medicamento modificador do curso da doença (MMCD), pois esta é a primeira escolha terapêutica recomendada (CONITEC, 2019). O MTX é considerado entre as drogas modificadoras do curso da doença a mais bem tolerada, devido a sua capacidade de reduzir sinais e sintomas de atividade, melhora do estado funcional, além de bloquear a progressão de lesões radiográficas. Atualmente é considerado fármaco padrão para o tratamento de artrite reumatoide (LAURINDO et al., 2002). O esquema terapêutico da Sociedade Brasileira de Reumatologia propõe que os agentes biológicos sejam utilizados em casos de resposta parcial ou incompleta às drogas convencionais, em destaque para o Metotrexato. Esses novos fármacos têm como característica modular o sistema imunológico do organismo e com isso estabilizar a resposta excessiva desse sistema e, conseqüentemente minimizar a inflamação articular. O objetivo dessa troca é promover melhora clínica, além da laboratorial, e assim, reduzir o número de pacientes com graves deformidades e incapacidade funcional (SA et al., 2018). A Comissão de AR da SBR estabeleceu que o Tofacitinibe, um medicamento biológico, em monoterapia ou em associação com o MTX é uma opção para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes MMCD sintéticos e um esquema de MMCD biológico (MOTA et al., 2015).

O hábito do tabagismo ou o ex-tabagismo é considerado um grande fator de risco associado a artrite reumatoide. Esse fator de risco foi identificado em 11 (20,4%) dos pacientes deste estudo (1/5), enquanto 43 (79,6%) não fumam (Tabela 2). Além de ser fator de risco para artrite reumatoide, o tabagismo, aumenta a chance do aparecimento da doença em pessoas que tenham predisposição genética, aumenta a gravidade do quadro articular e está associado a manifestações extra-articulares da doença. Além disso, indivíduos fumantes com artrite reumatoide têm menor resposta clínica ao uso de drogas antirreumáticas como o MTX ou uso de agentes biológicos anti-TNF (PEREIRA et al., 2012).

Tabela 2: Caracterização do Grupo de Estudo

Parâmetros	Pacientes com AR
n (%)	54 (100,0)
Idade (anos)	
Min - Máx	12,0 – 79,0
Média (\pm DP)	59,38 (13,23)
Mediana (IIQ)	60,00 (67,75)
Faixa Etária - n (%)	
\leq 30,0	2,0 (3,7)
31,0 a 59	24,0 (44,44)
\geq 60,0	26,0 (48,14)
Não se sabe	2,0 (3,7)
Gênero - n (%)	
Masculino	8,0 (14,81)
Feminino	46,0 (85,18)
Comorbidades - n (%)	
Sim ¹	35 (64,81)
Não	19 (35,18)
Estilo de vida – n (%)	
Atividade física	
Sim	10 (18,51)
Não	44 (81,48)
Tabagismo	
Sim	11 (20,37)
Não	43 (79,62)
Uso de suplementos - n (%)	
Sim ²	27 (50,0)
Não	27 (50,0)
Uso de medicamentos - n (%)	
Corticoide	5 (9,25)
Metotrexato	21 (38,88)
Biológicos	6 (11,11)
Corticoide + Metotrexato	1 (1,85)
Corticoide + Biológicos	3 (5,55)
Metotrexato + Biológicos	6 (11,11)
Corticoide + Metotrexato + Biológicos	4 (7,40)
Nenhum	8 (14,81)
DAS28 - n (%)	
Remissão	25 (46,29)
Baixo	7 (12,96)
Moderado	13 (24,07)
Alto	5 (9,25)
Não Avaliado	4 (7,40)

DP – Desvio Padrão IIQ – Intervalo Interquartil

1: Hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, bronquite, doença do refluxo gastroesofágico, depressão, fibromialgia, glaucoma, catarata, rinite, infarto agudo do miocárdio prévio, gastrite, lúpus eritematoso sistêmico, fibrose pulmonar, ansiedade e osteoporose.

2: Vitamina D, ácido fólico, ferro, cálcio, ômega 3.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

4.1 Avaliação dos indivíduos de acordo com o grau de atividade da doença

As informações referentes à idade, sexo, comorbidades, estilo de vida, uso de suplementos e uso de medicamentos relacionados ao grau de atividade da doença podem ser visualizadas na Tabela 3.

Entre os 50 pacientes avaliados pelo DAS 28, metade, 25, (50%) estava em remissão da doença, ou seja, valor de DAS 28 menor que 2.6. Desses, 3 (12%) eram do sexo masculino e 22 (88%) do sexo feminino; a idade dos pacientes variou de 39 a 79 anos com a média de idade de $61,54 \pm 10,19$ anos e mediana de 62,5 anos, não foi observado paciente abaixo de 30 anos, 10 (40%) possuíam entre 31 a 59 anos, 14 (56%) tinham 60 anos ou mais e 1 não teve a idade avaliada. 18 (72%) possuíam comorbidades, 5 (20%) faziam exercício físico, 2 (8%) faziam uso ou já tinham feito uso de tabaco e 9 (36%) indivíduos utilizavam suplementos. Ao avaliar o uso de medicamentos, foi observado que 1 (4%) administrava somente corticoide, 11 (44%) somente metotrexato, 3 (12%) somente biológico, nenhum indivíduo associava corticoide e metotrexato, 3 (12%) associavam corticoide e biológico, 3 (12%) metotrexato e biológico, 1 (4%) associava corticoide, metotrexato e biológico e 3 (12%) não utilizavam nenhum medicamento.

Indivíduos que possuem valor de DAS 28 entre 2.6 e 3.2 estão em grau baixo de atividade da doença, e nesse estudo, foi observado que 7 (14%) indivíduos se encontram nesse grau. Em relação aos indivíduos em grau baixo de atividade da doença foi observado que 1 (14,3%) era homem, e 6 (85,7%) eram mulheres. A idade dos pacientes variou de 52 a 79 anos com a média de idade de $70,43 \pm 9,09$ anos e mediana de 73 anos, nenhum tinha até 30 anos, 1 (14,3%) possuía entre 31 a 59 anos e 6 (85,7%) tinham 60 anos ou mais. Entre os pacientes desse grupo, 5 (71,4%) possuíam alguma comorbidade, 2 (28,6%) praticavam algum exercício físico, 1 (14,3%) já havia feito uso de tabaco e 3 (42,9%) utilizavam alguma suplementação. Sobre o uso de medicamentos, 1 (14,3) administrava apenas corticoide, 1 (14,3%) somente metotrexato, 2 (28,6%) apenas biológico, 1 (14,3%) associava corticoide e metotrexato e 2 (28,6%) não faziam uso de medicamentos.

Estão em grau moderado de atividade da doença os pacientes que possuem valor de DAS 28 maior que 3.2 até 5.1. Assim, 13 (26%) pacientes foram avaliados nesse grau. Dentre os indivíduos em grau moderado de atividade da doença, 2 (15,4%) eram do sexo masculino e 11 (84,6%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 30 a 70 anos com a média de idade de $53,92 \pm 10,48$ anos e mediana de 55,5 anos, 1 (7,7%) tinha até 30 anos, 8 (61,5%) possuíam entre 31 a 59 anos, 3 (31,2%) tinham 60 anos ou mais e 1 (7,7%) não teve idade avaliada. Nesse grupo, 7 (53,8%) indivíduos possuíam alguma comorbidade, 3 (23,1%) praticavam exercício físico, 4 (30,8%) faziam uso de tabaco e 4 (30,8%) faziam uso de suplementos. Sobre o uso de medicamentos, 2 (15,4%) administravam somente corticoide, 6 (46,1%) somente metotrexato, 1 (7,7%) apenas biológico, 2 (15,4%) associavam metotrexato e biológico, 1 (7,7%) corticoide, metotrexato e biológico e 1 (7,7%) não fazia uso de medicamentos.

Indivíduos que possuem valor de DAS 28 acima de 5.1 estão em grau alto de atividade da doença, e 5 (10%) indivíduos se encontravam nesse grau. Todos os 5 (100%) indivíduos eram do sexo feminino. A idade das pacientes variou de 36 a 78 anos com a média de idade de $60,80 \pm 15,74$ anos e mediana de 66 anos, não foi observado paciente com menos de 30 anos, 2 (40%) possuíam entre 31 a 59 anos e 3 (60%) tinham 60 anos ou mais. 4 (80%) possuíam comorbidades, todas as 5 (100%) não faziam nenhum exercício físico, 3 (60%) faziam uso ou já tinham feito uso de tabaco e 4 (80%) utilizavam suplementos. Ao avaliar o uso de medicamentos, foi observado que 2 (40%) administravam somente metotrexato, 2 (40%) associavam corticoide, metotrexato e biológico e 1 (20%) não utilizava nenhum medicamento.

A maior porcentagem de pacientes (50%) encontrava-se em remissão, o que pode ser devido a um maior tempo de acompanhamento médico e instituição terapêutica. Em virtude das mulheres serem a maioria em nossa pesquisa, era esperado que esse público também compusesse a maior parte do grupo em remissão de doença. Entre os indivíduos com DAS 28 moderado e alto, foi visto que praticamente todos os pacientes estavam entre 30-59 e maiores de 60 anos. Esse resultado é devido ao fato de representarem justamente as faixas etárias mais prevalentes do nosso estudo e também os mais acometidos pela doença. Quanto às comorbidades, é possível detectar sua influência negativa na AR, independente do grau de atividade da doença (MARQUES et al., 2016). É válido ressaltar que em números relativos, a presença de alguma comorbidade teve impacto pouco maior para alta atividade da doença (80% apresentava comorbidades *versus* 20% não apresentava), quando comparado aos graus mais baixos (aproximadamente 70% apresentava comorbidades *versus* 30% não apresentava).

No quesito estilo de vida, 100% dos indivíduos com alta atividade da doença não praticavam atividade física, o que sugere uma limitação funcional grave da AR. Para as demais faixas de atividade de doença também foi visto um percentual maior de sedentários em relação aos praticantes de exercícios. Interessantemente, nós percebemos com diferença significativa ($p < 0,05$) que os indivíduos que fumam têm 6,15 mais chances de desenvolver o grau moderado e alto da doença comparado com indivíduos que não fumam ou que nunca fumaram, os quais apresentaram uma chance maior de estarem em remissão e grau baixo de atividade da doença ($OR=0,1626$; $IC= 0,03553-0,7437$). Para essa comparação foi realizada uma associação entre os indivíduos em remissão e baixo grau de atividade da doença, entre os indivíduos com grau moderado e alto de atividade da doença. Dos pacientes com alta atividade, 60% tinham o hábito de fumar, enquanto àqueles em demais níveis de doença, sobretudo o nível remissão (92%), não fumavam.

Quanto à suplementação, aqueles com DAS 28 alto, fizeram maior uso quando comparado as demais classes. Esse dado sugere que esses indivíduos necessitam de suplementação como estratégia diferencial a fim de controlar a progressão da doença, diminuir a morbidade e melhorar os aspectos clínicos do paciente.

Dentre os medicamentos utilizados, o Metotrexato foi o mais utilizado, em monoterapia ou associação, em todos os graus de atividade da doença. Esse resultado era esperado visto que este medicamento é considerado tratamento base da AR, sendo bastante empregado. Vimos que os biológicos estavam sendo utilizados com maior proporção em pacientes, que no momento da pesquisa, encontravam-se em remissão ou baixa atividade da doença. Em uma pesquisa realizada em Portugal com 80 doentes, foi observado que os parâmetros inflamatórios da AR reduziram drasticamente em indivíduos que fizeram uso de fármacos biológicos em período de análise de 6 meses. O mesmo ocorreu com o parâmetro clínico, caracterizado pelo DAS 28 (AS et al., 2018). Essa observação sugere que os fármacos biológicos são importantes para a redução da atividade da doença reumatológica.

Tabela 3: Caracterização do Grupo de Estudo de Acordo com a Atividade da Doença

Parâmetros	DAS 28 Remissão (<2.6)	DAS 28 Baixo ($2.6 - <3.2$)	DAS 28 Moderado ($3.2 - 5.1$)	DAS 28 Alto (>5.1)
n (%)	25,0 (50%)	7,0 (14%)	13,0 (26%)	5,0 (10%)
Gênero - n (%)				
Masculino	3,0 (12,0)	1,0 (14,3)	2,0 (15,4)	0,0 (00,0)
Feminino	22,0 (88,0)	6,0 (85,7)	11,0 (84,6)	5,0 (100,0)

Idade (anos)				
Min – Máx	39,0 – 79,0	52,0 – 79,0	30,0 – 70,0	36,0 – 78,0
Média (± DP)	61,54 (± 10,19)	70,43 (± 9,09)	53,92 (± 10,48)	60,80 (± 15,74)
Mediana (IIQ)	62,50 (54,75 – 67,75)	73,00 (67,0 – 77,0)	55,5 (46,75 – 60,5)	66,0 (46,5 – 72,5)
Faixa Etária - n (%)				
≤ 30,0	0,0 (00,0)	0,0 (00,0)	1,0 (7,7)	0,0 (00,0)
31,0 a 59	10,0 (40,0)	1,0 (14,3)	8,0 (61,5)	2,0 (40,0)
≥ 60,0	14,0 (56,0)	6,0 (85,7)	3,0 (23,1)	3,0 (60,0)
Não Avaliado	1,0 (4,0)	0,0 (00,0)	1,0 (7,7)	0,0 (00,0)
Comorbidades - n (%)				
Sim ¹	18,0 (72,0)	5,0 (71,4)	7,0 (53,8)	4,0 (80,0)
Não	7,0 (28,0)	2,0 (28,6)	6,0 (46,2)	1,0 (20,0)
Estilo de Vida - n (%)				
Exercício físico				
Sim	5,0 (20,0)	2,0 (28,6)	3,0 (23,1)	0,0 (00,0)
Não	20,0 (80,0)	5,0 (71,4)	10,0 (76,9)	5,0 (100,0)
Tabagismo				
Sim	2,0 (8,0)	1,0 (14,3)	4,0 (30,8)	3,0 (60,0)
Não	23,0 (92,0)	6,0 (85,7)	9,0 (69,2)	2,0 (40,0)
Suplementação - n (%)				
Sim ²	9,0 (36,0)	3,0 (42,9)	4,0 (30,8)	4,0 (80,0)
Não	16,0 (64,0)	4,0 (57,1)	9,0 (69,2)	1,0 (20,0)
Medicação - n (%)				
Corticoide	1,0 (4,0)	1,0 (14,3)	2,0 (15,4)	0,0 (00,0)
Metotrexato	11,0 (44,0)	1,0 (14,3)	6,0 (46,1)	2,0 (40,0)
Biológico	3,0 (12,0)	2,0 (28,6)	1,0 (7,7)	0,0 (00,0)
Corticoide + Metotrexato	0,0 (00,0)	1,0 (14,3)	0,0 (00,0)	0,0 (00,0)
Corticoide + Biológico	3,0 (12,0)	0,0 (00,0)	0,0 (00,0)	0,0 (00,0)
Metotrexato + Biológico	3,0 (12,0)	0,0 (00,0)	2,0 (15,4)	0,0 (00,0)
Corticoide + Metotrexato + Biológico	1,0 (4,0)	0,0 (00,0)	1,0 (7,7)	2,0 (40,0)
Não faz uso de medicação	3,0 (12,0)	2,0 (28,6)	1,0 (7,7)	1,0 (20,0)

DP – Desvio Padrão IIQ – Intervalo Interquartil

1: Hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, bronquite, doença do refluxo gastroesofágico, depressão, fibromialgia, glaucoma, catarata, rinite, infarto agudo do miocárdio prévio, gastrite, lúpus eritematoso sistêmico, fibrose pulmonar, ansiedade e osteoporose.

2: Vitamina D, ácido fólico, ferro, cálcio, ômega 3.

* Teste de Fisher adotando-se valores de $p < 0,05$ como significativos (OR= 6,15; 95% IC = 1,34 a 28,14). Foram associados os indivíduos em Remissão e DAS 28 Baixo (R+B) e indivíduos com DAS 28 Moderado e Alto (M+A) a fim de comparação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Comorbidades podem não afetar a evolução da artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença associada a menor expectativa de vida quando comparada com a população geral, isso é devido ao aumento da prevalência e pela maior evolução de doenças cardiovasculares nesses pacientes. Tem-se observado que o quadro de doenças cardiovasculares é a principal causa de morte em pessoas com artrite reumatoide. Hipertensão, dislipidemia, sedentarismo, obesidade e diabetes, são definidos como de alta prevalência nesta população, sendo uma relação influenciada pelo papel da inflamação dessa patologia. Essas comorbidades podem ser retroalimentadas pela própria doença, como no caso da dor, que contribui para a inatividade física e a obesidade (GONZALE-MARTIN et al, 2019). Embora na literatura a presença de comorbidades demonstre influência na gravidade da doença, nos pacientes avaliados nesse estudo não houve diferença significativa em relação ao grau de atividade da doença (Figura 4). Em um estudo transversal realizado no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG), 60 portadores de AR foram recrutados para que fosse analisado a influência que comorbidades apresentam sob sua limitação funcional. Foi visto que, de fato, as comorbidades impactam negativamente na capacidade funcional do indivíduo, aumentando a chance de quedas, a morbimortalidade e a utilização dos recursos de saúde e, reduzindo a capacidade laboral do indivíduo (MARQUES et al., 2016).

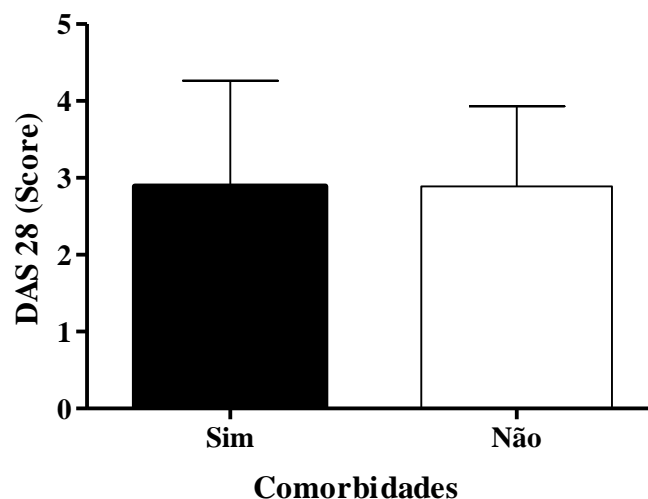


Figura 4 – As comorbidades não afetam a evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados. O grau de atividade da doença foi avaliado pelo Disease Activity Score 28 (DAS 28). O teste ANOVA foi utilizado para avaliação estatística e posteriormente aplicado Teste de Turkey. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Não houve diferença significativa.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O estilo de vida pode interferir na evolução da artrite reumatoide

Exercícios aeróbicos e de resistência trazem benefícios significativos nos fatores de risco de doenças cardiovasculares, sendo capaz de reverter parcialmente os processos biológicos e fisiológicos que levam ao processo aterosclerótico, além de poder proporcionar redução consistente da pressão arterial sistólica em hipertensos (METSIOS, G. S et al., 2019). Kulkamp et al. (2009) notaram que a prática regular de atividade física ajudaria em diversos aspectos nos pacientes, desde resistência aeróbica e mobilidade articular até a forma psíquica. Apesar de poder reduzir a gravidade da artrite reumatoide, a atividade física não demonstrou diferença significativa no grau de atividade da doença dos pacientes avaliados (Figura 5 - Letra A). A manutenção da atividade física para alcançar efeitos de melhoria da saúde requer uma mudança de estilo de vida e acompanhamento de profissionais para combater a falta de engajamento do exercício nesses pacientes (METSIOS, G. S et al., 2019).

O hábito do tabagismo ou o ex-tabagismo é considerado um dos fatores de risco associado à artrite reumatoide confirmado em estudos epidemiológicos (DEUS JÚNIOR et al., 2015). Esse fator de risco foi identificado em 1/5 dos pacientes deste estudo. Houve diferença significativa em relação ao tabagismo (Figura 5 – Letra B). Ao analisar indivíduos em remissão e baixa atividade da doença comparados com os indivíduos em moderada e alta atividade de doença expostos na tabela 3, vimos que os pacientes que não fumam ou nunca fumaram apresentam maior chance de estarem em remissão e baixa atividade da doença. O hábito de fumar está associado a um risco aumentado de desenvolver artrite reumatoide e aumento da atividade da doença, causando uma resposta insatisfatória aos inibidores de TNF; associação positiva para o fator reumatoide, para anticorpo contra peptídeos citrulinados (anti-CCP) e nódulos reumatoides que estão associados com piores resultados de doenças cardiovasculares (LAUPER; GABAY, 2017).

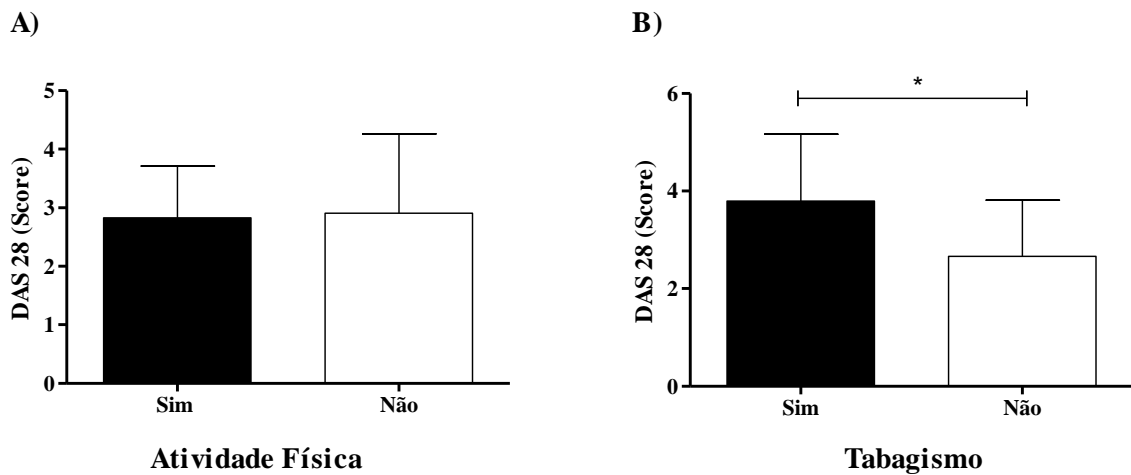


Figura 5 – O estilo de vida pode interferir na evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados. O grau de atividade da doença foi avaliado pelo Disease Activity Score 28 (DAS 28). O teste T foi utilizado para avaliação estatística e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A atividade física não apresentou diferença significativa.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Suplementação pode não afetar a evolução da artrite reumatoide

Embora os níveis aumentados de vitamina D possam reduzir a atividade da doença, a suplementação não demonstrou diferença significativa na atividade da doença dos pacientes avaliados nesse estudo (Figura 6). Segundo Marques et al. (2010), parece existir uma associação inversa entre a atividade da doença e a concentração dos metabólitos de vitamina D em pacientes com artrite reumatoide inflamatória. Em condições basais pré-tratamento, ocorre uma relação inversamente proporcional entre os níveis de 25(OH) vitamina D e o número de articulações dolorosas, o DAS 28 e o HAQ (Health Assessment Questionnaire – Questionário de Avaliação da Saúde). Para cada aumento de 10 ng/mL nos níveis séricos de vitamina D, ocorreu uma diminuição no DAS28 de 0,3 e nos níveis de PCR em 25% (MARQUES et al., 2010; PATEL et al., 2007). Como os corticoides podem causar vários efeitos colaterais, seu tempo de uso deve ser abreviado ao mínimo possível, e se a previsão for de três ou mais meses de uso, deve-se fazer suplementação de cálcio e de vitamina D a fim de prevenir a osteoporose (MOTA et al., 2012). Atualmente, o metotrexato é o principal medicamento antirreumático e possui antagonismo com o folato, sendo assim, a suplementação dessa vitamina é de extrema importância para reverter a toxicidade relacionada a tal medicamento (PINHEIRO, 2015).

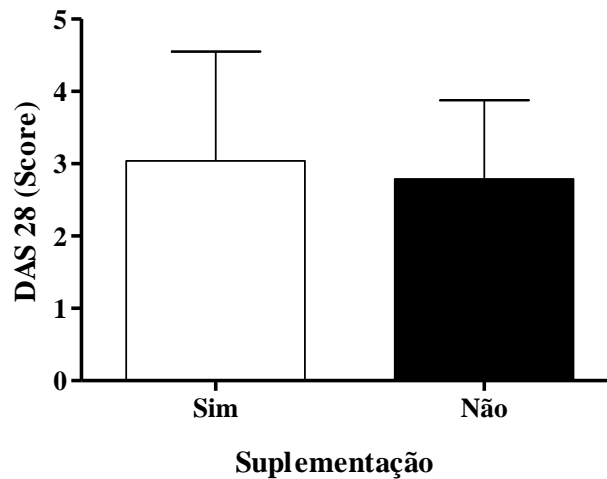


Figura 6 – A suplementação não afeta a evolução da artrite reumatoide nos indivíduos avaliados. O grau de atividade da doença foi avaliado pelo Disease Activity Score (DAS 28). O teste T foi utilizado para avaliação estatística e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. A suplementações utilizadas foram Vitamina D, ácido fólico, ferro, cálcio e ômega 3. Não houve diferença significativa. Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

O tratamento medicamentoso pode interferir na evolução da artrite reumatoide

Apesar de ser preferencialmente associado ao metotrexato, o DMCD biológico associado ao corticoide demonstrou diferença significativa na redução do valor de DAS 28 comparado a pacientes em monoterapia com corticoide (Figura 7). Um estudo realizado por Breedveld et al. (2006) relatou significativa redução da progressão radiológica em 6, 12 e 24 meses com a terapia dupla comparada às monoterapias. Nesse mesmo estudo, a remissão clínica (definida como DAS28 menor que 2,6) foi duas vezes mais frequente com a terapia dupla. O estudo demonstrou superioridade da terapia combinada sobre as monoterapias para a resposta clínica e radiológica, gerando resultados mais favoráveis de curto e longo prazo.

Houve diferença significativa entre a associação de corticoide, metotrexato e biológico com aumento do valor de DAS 28 quando comparados aos pacientes que administravam apenas metotrexato (Figura 7). Esse resultado sugere que esses indivíduos podem não estar respondendo ao tratamento medicamentoso e continuam com grau elevado de atividade da doença. Isso pode estar relacionado a características pessoais desses indivíduos que se encontram no estado mais grave da doença, com a possibilidade de não terem respondido a terapias medicamentosas anteriores e agora estão fazendo a combinação dos três medicamentos como tentativa de melhora clínica.

Um dos mais relevantes avanços na terapia da artrite reumatoide foi o desenvolvimento das DMCD biológicas, que são indicadas para os pacientes que persistem em atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas terapêuticos de DMCD sintéticas. O uso de agentes biológicos deve ser feito associado a uma DMCD, preferencialmente MTX. Excepcionalmente, uma DMCD biológica pode ser prescrita mais precocemente no curso do tratamento da artrite reumatoide, sobretudo em casos de doença com combinação de sinais de pior prognóstico com elevado número de articulações acometidas, erosões radiográficas na fase inicial da doença, fator reumatoide e/ou anti-CCP presentes em altos títulos (MOTA et al., 2012). O anticorpo anti-fator de necrose tumoral- α (anti-TNF- α) é um tratamento eficaz para reduzir a inflamação, DAS 28, dor e melhorar a capacidade funcional na artrite reumatoide. Há fortes evidências em estudos de metanálises de que o tratamento com anti-TNF está associado a uma redução no risco de eventos cardiovasculares agudos na AR. Mesmo que o tratamento vise especificamente a citocina TNF, uma redução no TNF reduz outros marcadores inflamatórios por meio de várias vias de sinalização (VELDHUIJZEN-VAN ZANTEN et al., 2019).

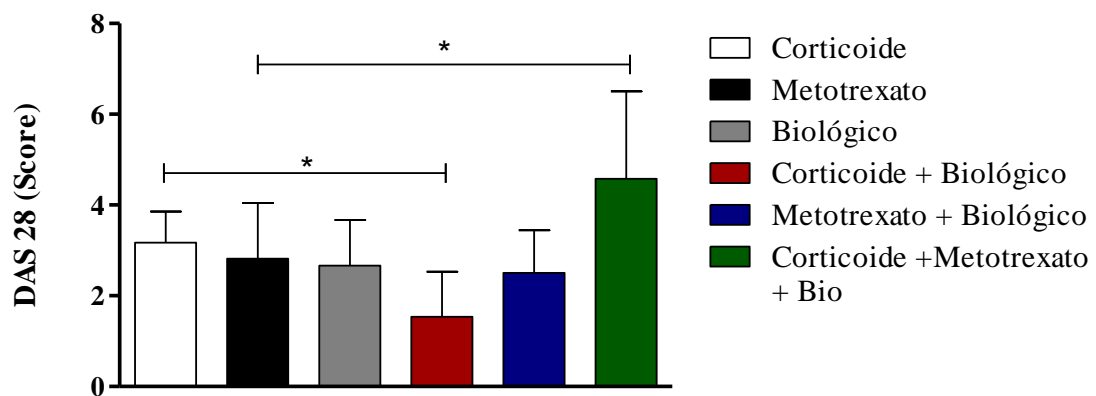


Figura 7 – O tratamento medicamentoso pode interferir na evolução da artrite reumatoide. O grau de atividade da doença foi avaliado pelo Disease Activity Score 28 (DAS 28). O teste ANOVA foi utilizado para avaliação estatística e os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Houve diferença estatística significativa entre pacientes que administravam apenas corticoide comparados com pacientes que associavam corticoide e biológico e entre pacientes que administravam apenas metotrexato com pacientes que associavam corticoide, metotrexato e biológico.

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que o estilo de vida, como o tabagismo, de pacientes com artrite reumatoide pode interferir no grau de atividade da doença, apresentado um risco aumentado de desenvolver artrite reumatoide associado ao grau moderado e alto da doença, e conseqüentemente com piores resultados de doenças cardiovasculares. Além disso, o uso de biológicos em terapia medicamentosa dupla pode estar associado a uma redução da atividade da doença, o que pode contribuir para um menor risco de eventos cardiovasculares agudos na artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELAZEEM, M. I.; MOHAMED, R. A. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity. **The Egyptian Rheumatologist**, v. 40, n. 4, p. 227-231, out, 2018.
- ALARCON, R. T.; ANDRADE, L. E. C. Autoanticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 3, mai/jun. 2007.
- ALMEIDA, M. S. T. M.; ALMEIDA, J. V. M.; BERTOLO, M. B. Características demográficas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação com 98 pacientes. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 54, n. 5, set/out. 2014.
- ANDRADE, F. et al. Metabolismo de vitamina D e dor na artrite reumatoide. **Medicina Interna**, v. 25, n. 1, p. 36-39, 2018.
- AVINA-ZUBIETA, J. A. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Ann. Rheum. Dis.** v. 71, n. 9, p. 1524-1529, jan. 2012.
- BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P. P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.
- BIANCHI, W. A. et al. Análise da associação da fadiga com variáveis clínicas e psicológicas em uma série de 371 pacientes brasileiros com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 54, n. 3, p. 200-207, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 16, de 05 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial União. 2019.
- BREEDVELD, F. C. et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment. **Arthritis & Rheumatism.**, v. 54, n. 1, p. 26-37, jan. 2006.
- BYKERK, V. P. et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 8. 2012.
- CARRIO, J. R. et al. Red cell distribution width is associated with cardiovascular risk and disease parameters in rheumatoid arthritis. **Rheumatology Advance**, 2014.
- CASTELLANO, G. et al. Efectos de una intervención de reducción del estrés basada en Mindfulness (MBSRP) sobre parámetros clínicos en la Artritis Reumatoidea. **Revista Uruguaya de Medicina Interna**, Montevideo, v. 4, n. 2, jul. 2019.

CASTRO-CALDAS, M. ANEXINA-1: 2º mensageiro das acções anti-inflamatórias dos glucocorticóides. **Acta. Reum Port.** v. 31, p. 293-302, 2006.

COSTA, J. P.; BECK, S. T. Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Saúde (Santa Maria)**, v. 37, n. 1, p. 65-76, 2011.

DEUS JÚNIOR, R. S. et al. Caracterização de pacientes com artrite reumatoide quanto a fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato Grosso do Sul. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 55, n. 6, nov/dec. 2015.

GAZZINELLI, G. et al. Immune response during human schistosomiasis mansoni. X. production and standardization of an antigen-induced mitogenic activity by peripheral blood mononuclear cells from treated, but not active cases of schistosomiasis. **Journal of Immunology**, v. 130, n. 6, p. 2891-2895, jun. 1983.

GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 5, out. 2011.

GONZALE-MARTIN, C. et al. Concordance between the Different Cardiovascular Risk Scores in People with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Arthritis. **Cardiology Research and Practice**. 2019.

HUANG, Y. et al. CCL5 and related genes might be the potential diagnostic biomarkers for the therapeutic strategies of rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, 2019.

HAMBURG, J. P. et al. TNF blockade requires 1,25(OH)2D3 to control human Th17-mediated synovial inflammation. **Ann. Rheum. Dis.** v. 71, p. 606-612, 2012.

KAINTH, M. K.; GIGLIOTTI, F. Simultaneous Testing of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: Increased Expenditure without Demonstrable Benefit. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 3, p. 625-627, set. 2014.

KULKAMP, W. et al. Artrite reumatoide e exercício físico: resgate histórico e cenário atual. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, Florianópolis, v. 14, n. 1, p. 58-59. 2009.

KURKO, J. et al. Genetics of Rheumatoid Arthritis – A Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**. New York, 2013.

LAUPER, K.; GABAY, C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **Semin Immunopathol.** v. 39, n. 4, p. 447-459. jun. 2017.

LAURINDO, I. M. M. et al. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2002.

LEE, Young Ho; BAE, Sang Cheol. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 34, n. 5, p. 827-833, 2016.

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARQUES, W. V. et al. Influência das comorbidades na capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 14-21, fev. 2016.

MEDEIROS, A. M. C. et al. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. **Rev. Bras. Reumatol.** Ceará. v. 55, n. 6, p. 477-484, 2015.

METSIOS, G. S. et al. The effects of exercise on cardiovascular disease risk factors and cardiovascular physiology in rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int.** v. 40, n. 3, p. 347-357. dez. 2019.

MIKULS, T. R. et al. Associations of Cigarette Smoking With Rheumatoid Arthritis in African Americans. **Arthritis & Rheumatism.** v. 62, n. 12, p. 3560-3568. dez. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide. 2019.

MONTI, S. et al. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. **RMD Open.** 2015;1(Suppl 1):e000057.

MOSS, I. B. et al. Reações infusionais imediatas a agentes imunobiológicos endovenosos no tratamento de doenças autoimunes: experiência de 2.126 procedimentos em um centro de infusão não oncológico. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 54, n. 2, mar/abr. 2014.

MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 2, p/ 135-174, mar/abr. 2012.

MOTA, L. M. H. et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 512-521, dez. 2015.

MOTA, L. M. H. et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.

MOURA, M. C. et al. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 53, n. 5. set/out. 2012.

NAGAYOSHI, B. A. et al. Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 45-54. 2018.

OLIVEIRA, S. M. et al. Infecção por parasitas intestinais: efeito protetor na artrite reumatoide? **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 57, n. 5, set/out. 2017.

- PATEL, S. et al. Association Between Serum Vitamin D Metabolite Levels and Disease Activity in Patients With Early Inflammatory Polyarthritis. **Arthritis & Rheumatism**. v. 56, n. 7, p. 2143-2149. jul. 2007.
- PEREIRA I. A. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 4, jul/ago. 2012.
- PINHEIRO, J. Terapêutica Nutricional na Artrite Reumatoide. **Acta Port Nutr**, Porto, n. 3, p. 26-30, dez. 2015.
- SA, A. et al. Impacto dos Agentes Biológicos em Doentes com Artrite Reumatoide. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 25, n. 3, p. 201-207, set. 2018.
- SANTANA, F. S. et al. Avaliação da capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide: implicações para a recomendação de exercícios físicos. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 54, n. 5, set/out. 2014.
- SANTOS, J. E. et al. Uso de rituximabe em glomerulopatias adultas e sua justificativa. **Revista Brasileira de Nefrologia**. São Paulo, v. 42, n. 1, dez. 2019.
- SARAUX, A. et al. Value of Laboratory Tests in Early Prediction of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care & Research**. v. 47, n. 2, p. 155-165, abr. 2002.
- SILVA, C. R. et al. Prática de atividade física entre pacientes da Coorte Brasília de artrite reumatoide inicial. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 394-399, out. 2013.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Atualização das recomendações para os profissionais de saúde e pacientes com doenças imunomediadas reumatológicas, dermatológicas e doenças intestinais inflamatórias frente à infecção pelo novo Coronavírus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2), mar. 2020.
- SGARBI, J. A.; MACIEL, R. M. B. Patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. **Arq. Bras. Endocrinol Metab**. v. 53, n. 1, 2009.
- SOKKA, T. et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. **Arthritis Rheum**. v. 59, n. 1, p. 42-50, jan. 2008.
- TEIXEIRA, R. C. A. et al. Marcadores de ativação endotelial e auto-anticorpos na artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 6, nov/dez. 2007.
- TEIXEIRA, V. O. N.; FILIPPIN, L. I.; XAVIER, R. M. Mechanisms of muscle wasting in sarcopenia. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 247-259, 2012.
- VELDHUIJZEN VAN ZANTEN, J. C. S. et al. Comparison of the effects of exercise and anti-TNF treatment on cardiovascular health in rheumatoid arthritis: results from two controlled trials. **Rheumatol Int**. v. 39. p. 219-225, 2019.

VENSON, R. et al. Eficácia, segurança e tolerabilidade do uso de abatacepte para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 48, n. 4, out/dez. 2012.

YAMASHITA, E. et al. Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 53, n. 6, p. 542-545, dez. 2013.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo da Evolução da Artrite Reumatoide em indivíduos sob tratamento com fármacos biológicos e não biológicos

Pesquisador: Thiago Vinicius Ávila

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 12825719.6.0000.5147

Instituição Proponente: Campus Avançado Governador Valadares -UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.094.736

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, estando de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, item III.

Objetivo da Pesquisa:

Os Objetivos da pesquisa estão claros bem delineados, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 38.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.094.738

resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPES. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, a emenda ao projeto está aprovada, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: setembro de 2025.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO a emenda ao protocolo de pesquisa proposto, a qual, o pesquisador responsável descreve a seguinte justificativa: "Devido a baixa quantidade de indivíduos dispostos a participarem da pesquisa, foi necessária a inclusão de texto que trata da forma de como será feita

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 38.038-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.004.736

a captação de novos participantes, através de convite aos pacientes do Dr. Herval de Lacerda Bonfante, que foi incluído como colaborador neste projeto. Além disso, devido a dificuldades de acesso aos indivíduos em 2020 (principalmente pelos efeitos da COVID-19), foi necessário adequação do cronograma do projeto. Ainda, foi necessária inclusão de texto na metodologia que trata sobre indivíduos que estão sob farmacoterapia com fármacos não biológicos, que foram incluídos no estudo para fins de comparação. Por fim, foi incluída nova folha de rosto com adequação da amostra (250)". Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1547411 E1.pdf	12/06/2020 16:25:55		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinado.pdf	12/06/2020 16:23:25	Thiago Vinicius Ávila	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_artriteNV.pdf	08/06/2020 15:09:15	Thiago Vinicius Ávila	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_artriterev1.pdf	11/07/2019 11:37:00	Thiago Vinicius Ávila	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_bio.pdf	30/04/2019 11:33:03	Thiago Vinicius Ávila	Aceito
Declaração de Pesquisadores	sigilo.pdf	29/04/2019 15:13:07	Thiago Vinicius Ávila	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.004.736

JUIZ DE FORA, 18 de Junho de 2020

Assinado por:
Jubel Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP/UFJF

36036-900 JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa sobre a evolução da Artrite Reumatoide em indivíduos sob tratamento com fármacos biológicos. Nesta pesquisa pretendemos identificar os fatores prejudiciais à recuperação clínica e a evolução da Artrite Reumatoide (AR) em indivíduos que fazem uso de fármacos biológicos. O motivo que nos leva a estudar é acreditarmos que a aplicação dessa terapia interfira positivamente na recuperação clínica dos pacientes que sofrem de AR e de que o conhecimento sobre os efeitos desses fármacos na doença seria de fundamental importância na área médica, haja vista que os resultados obtidos com esse trabalho poderão auxiliar na atenção para com os envolvidos. Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: coletas de dados (0-6 meses) com aplicação de questionários, aplicação da escala Disease Activity Score 28 (DAS28) para acompanhar a atividade da doença e coleta de sangue a cada encontro para contagem do total de leucócitos e determinação da concentração de citocinas envolvidas no processo inflamatório da doença. Os possíveis riscos e desconfortos para os participantes da pesquisa são mínimos e relativos a punção venosa e eventual constrangimento à anamnese e exame físico, indispensáveis para a execução da pesquisa. Porém tais aspectos tentarão ser minimizados pelo grupo de pesquisadores. Apenas profissional capacitado fará a coleta de sangue. A consulta e exame físico serão realizados na sua casa, onde você se sentir confortável e seus horários serão respeitados. Por fim, há risco de os dados serem expostos e a sua privacidade violada. Fique tranquilo, para evitar isso, os dados serão coletados em sigilo e você será identificado apenas por siglas e números.

A pesquisa trará benefícios direto ao participante da pesquisa, haja vista que todos os dados recolhidos e analisados estão prontamente disponíveis para o profissional que o assiste, permitindo um acompanhamento mais detalhado e escalonado do curso da doença, bem como determinação de um melhor tratamento e consequente melhor prognóstico. Além dos benefícios individuais supracitados, a pesquisa pretende contribuir para a sociedade, auxiliando no embasamento da terapia da AR.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Departamento de Ciências Básicas da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora – campus avançado Governador Valadares, e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa sobre a evolução da Artrite Reumatoide em indivíduos sob tratamento com fármacos biológicos, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Governador Valadares, _____ de _____ de 20 ____ .

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humano-UFJF
 Campus Universitário da UFJF
 Pró-Reitoria de Pesquisa
 CEP: 36036-900
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

Nome do Pesquisador Responsável: Prof. Dra. Pauline Martins Leite Borges
 Endereço: Av. Dr. Raimundo Monteiro Rezende, 330 – Centro.
 CEP: 35010-173 / Governador Valadares - MG
 Fone: (33) 98819-2791
 E-mail: pauline.leite@ufjf.edu.br

- DESVIO ULNAR
- DEDO PESCOÇO DE CISNE
- DEDO BOUTONIERE
- DEDO EM Z
- PUNHO EM DORSO DE CAMELO
- SINAL DA TECLA
- JOELHO VALGO
- JOELHO VARO
- SUBLUXAÇÃO METATARSOFALANGEANAS

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES (marque um X na qual o paciente apresenta)

- NODULOS SUBCUTÂNEOS
- VASCULITE
- OFTALMO:
 - XEROFTALMIA
 - EPISCLERITE
 - ESCLERITE
- XEROSTOMIA
- PULMONAR
- CARDIACAS
- NEUROLÓGICAS
- RENAS

MEDICAMENTOS PARA AR (descrever se fez ou ainda faz uso, quando iniciou, por quanto tempo e dosagem).

- AINES (dorflex, ibuprofeno, diclofenaco, tandrilax, meloxicam, nimesulida, celebra)

- CORTICOIDE (prednisona)

- HIDROXICLOROQUINA (reuquinol)

- SULFASSALAZINA

- METOTREXATO (tecnomet)

- LEFLUNOMIDA (arava)

- ANTI TNF
 - ADALIMUMABE (humira)

 - CERTOLIZUMABE (cintia)

 - INFLIXIMABE (remicade)

 - GOLIMUMABE (simponi)

 - ETANERCEPTE (enbrel)

- ANALOGOS DO CTLA-4 – ABATACEPTE (orência)

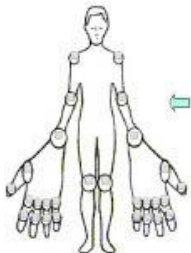
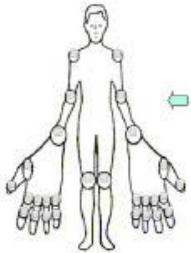
- BLOQUEADORES IL6 – TOCILIZUMABE (actemra)

- ANTI CD20 – RITUXIMABE (mabthera)

- INIBIDORES JAK – TOFACITINIBE

- OUTROS IMUNOSSUPRESSORES: AZATIOPRINA,
CICLOFOSFAMIDA

TRATAMENTO REGULAR: () SIM () NÃO

EXAME FÍSICO VHS/PCR	
ARTICULAÇÕES DOLOROSAS (marque com um X no local indicado).	ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS (marque com um X no local indicado).
	
VHS (60 minutos) / PCR:	

Índices	Remissão da doença	Atividade leve	Atividade moderada	Atividade alta
DAS28 (VHS) original ⁵	< 2,6	2,6-3,2	> 3,2-5,1	> 5,1

DAS28

EXAMES LABORATORIAS (anotar data)

- Fator Reumatoide
- Anti CCP
- Hemograma (Hm, Ht, Hb, GL, Plaquetas)

- Ureia
- Creatinina
- TGO
- TGP
- GAMA GT
- VHS
- PCR
- Vitamina D
- TSH
- T4livre
- Outros

OUTRAS OBS (infecções, efeitos adversos aos medicamentos, etc)