

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
(Associação Ampla entre a UNICENTRO e UEPG)

ELISANGELA GUEIBER MONTES

A RELAÇÃO ENTRE CORTICOTERAPIA, RISCO CARDIOVASCULAR E
NÍVEIS DE MIELOPEROXIDASE EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE

PONTA GROSSA

2019

ELISANGELA GUEIBER MONTES

A RELAÇÃO ENTRE CORTICOTERAPIA, RISCO CARDIOVASCULAR E
NÍVEIS DE MIELOPEROXIDASE EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE

Tese apresentada para obtenção do título de
Doutor na Universidade Estadual de Ponta
Grossa, área Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso
Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Sabrina Grassioli

PONTA GROSSA
2019

M778 Montes, Elisangela Gueiber
A relação entre corticoterapia, risco cardiovascular e níveis de mieloperoxidase em pacientes com artrite reumatoide / Elisangela Gueiber Montes. Ponta Grossa, 2019.
84 f.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso.
Coorientadora: Profa. Dra. Sabrina Grassioli.

1. Corticoterapia. 2. Artrite reumatoide. 3. Risco cardiovascular. 4. Mieloperoxidase. I. Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Grassioli, Sabrina. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia. IV.T.

CDD: 616

Ponta Grossa, 26 de novembro de 2019.

ATA DE EXAME DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCÊNCIAS APLICADAS À FARMÁCIA NÚMERO 03/2019 DA DOUTORANDA ELISANGELA GUEIBER MONTES REALIZADA NO DIA 26 DE NOVEMBRO DE 2019, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e seis dias de novembro de dois mil e dezanove, às 14:00h00min, no auditório do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Sala 115- Bloco M, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em sessão pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso reuniu-se a Banca Examinadora de exame de defesa de tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas da doutoranda Elisangela Gueiber Montes, na linha de pesquisa: Desenvolvimento e Controle de Fármacos, Medicamentos e Correlatos, constituída pelo Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso (UEPG/PR), e demais Doutores (membros titulares): Thaline de Quadrosi (UFSC/SC), Ricardo Zanetti Gomes (UEPG/PR), Julio César Miné (UEPG/PR) e Daniella Gaspar do Folquitto (CESCAGE/PR). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e ao candidato das normas que regem o exame de defesa de tese de Doutorado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição.

O título do trabalho foi: **"A RELAÇÃO ENTRE CORTICOTERAPIA, RISCO CARDIOVASCULAR E NÍVEIS DE MIELOPEROXIDASE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE"**.

Encerrada a defesa, a banca pronunciou-se APROVANDO-SE a tese, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. O aluno deverá entregar, no prazo de até 30 dias, a versão definitiva da tese de Doutorado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): _____

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título: _____


José Carlos Rebuglio Velloso I - (DECLIN - UEPG) Presidente



Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Programa de
Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas
Associação Ampla entre a
Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta



Thaline Quadros

Thaline Quadros 2 - (BIOCEL - UFSC) – Titular

Ricardo Zanetti

Ricardo Zanetti Gomes 3 - (DEMED - UEPG) – Titular

Julio César Mine

Julio César Mine 4 - (DECLIN - UEPG) – Titular

Daniella Gaspar

Daniella Gaspar do Folquatto 5 - (DEFAR - CESCAGE) – Titular

Dedico este trabalho a Deus, a meus filhos Gabriela e Rafael, ao meu esposo Isaías e a meus pais Cornélio e Ester, por todo o amor e carinho demonstrados em mais esta batalha.

AGRADECIMENTOS

Ao bom Deus, pelo imenso amor a mim dedicado e por permitir que eu desse cada passo nesta jornada. Por ensinar-me a ter fé e não desistir dos objetivos, confiando Nele acima de tudo.

Aos meus filhos Gabriela e Rafael, por serem capazes de entender cada momento que estive ausente, por tanto amor e carinho, sem jamais cobrar nada e por do seu jeitinho participarem de cada etapa.

Ao meu esposo Isaías, por ser meu porto seguro e meu maior incentivador a seguir em frente. Obrigada pelo apoio incondicional, que tantas vezes me fez ter forças para continuar.

A meus pais Cornélio e Ester e a toda família, por toda a ajuda, carinho e por sempre terem me incentivado.

Ao meu orientador Dr. José Carlos Rebuglio Velloso e à minha Co-orientadora Dr^a. Sabrina Grassioli, por toda a paciência, pelos inúmeros ensinamentos e pela disponibilidade de me orientar neste trabalho.

Aos meus queridos alunos e orientados de Iniciação Científica, que foram fundamentais na realização desta pesquisa.

Ao meu ex-aluno Rômulo Lopes da Costa, por estar presente desde o início da idealização do projeto até o momento de forma incansável e não poupar esforços em sempre ajudar.

Aos Drs. Marcelo Derbli Schafranski e Bruno Queiroz Zardo, pela disposição em auxiliar desde o início com o atendimento aos pacientes e pelas orientações, sempre que solicitadas.

À Professora Dra. Fabiana Postiglione Mansani, pelo esforço e empenho para a realização do projeto.

Ao professor Dr. Fábio André dos Santos, pela imensa contribuição com toda a bioestatística, fundamental para conclusão deste trabalho.

Ao laboratório do Hospital Vicentino e ao professor Ms. Alceu Toledo Jr., por todo o apoio e pela realização de exames, que muito contribuíram para a concretização do estudo, inclusive em forma de patrocínio.

Ao Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, por possibilitar que a pesquisa pudesse ser realizada usando de toda sua estrutura.

Ao DECLIN e ao LUAC por todo o apoio e contribuição

Entrega o teu caminho ao Senhor, confia Nele e o
mais Ele fará.

(Salmos 37.5)

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide é uma doença inflamatória que se caracteriza por poliartrite periférica e simétrica. A taxa de prevalência encontrada na população mundial varia entre 0,5% a 1,0%, acometendo preferencialmente mulheres e com pico de incidência entre os 30 e 50 anos. O diagnóstico é feito pela associação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. Na presença de manifestações extra-articulares, a morbidade e a gravidade da doença aumentam, podendo diminuir a expectativa de vida. A administração de glicocorticoides é utilizada no tratamento desta patologia, podendo resultar em efeitos secundários relacionados ao risco cardiovascular. **Objetivo:** Estabelecer a relação entre o risco cardiovascular, tratamento com glicocorticoides e mieloperoxidase em pacientes com artrite reumatoide. **Material e Métodos:** Estudo transversal unicêntrico, com 59 voluntários de ambos os gêneros, com artrite reumatoide, atendidos no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: com uso de glicocorticoides (n= 39) e sem glicocorticoides (n= 20). Os voluntários foram submetidos à avaliação clínica e exame físico. Foram colhidas amostra de sangue para realização de diferentes testes bioquímicos e imunológicos. Foram aplicados os questionários: inventário de depressão de Beck; SF-36 e *Health Assessment Questionnaire*, para avaliação de depressão, qualidade de vida e estado funcional dos indivíduos, respectivamente. A análise estatística foi realizada com os testes t de Student e teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi realizada regressão logística para avaliação do risco cardiovascular. O nível de significância foi de 5% ($\alpha=0,05$). Os cálculos foram realizados com o pacote estatístico SPSS® (Statistical Package for the Social Science) versão 21.0. **Resultados:** Houve diferença significativa entre os grupos nos valores de glicemia ($p= 0,012$). Quando avaliamos o risco cardiovascular utilizando os preditores dose de glicocorticoides, tempo de uso de glicocorticoides, mieloperoxidase e proteína C reativa em conjunto, estes foram responsáveis por predizer o risco cardiovascular de forma significativa ($p=0,015$). Foi demonstrada também uma relação significativa com a variável preditora mieloperoxidase de forma isolada ($p=0,037$). Foi observada diferença significativa entre os grupos no domínio aspectos físicos do questionário SF-36 ($p= 0,004$). **Discussão:** A diferença nos valores de glicemia pode ser explicada pelo diferente percentual de portadores de diabetes entre os grupos. A mieloperoxidase pode ser uma importante preditora de risco cardiovascular entre os indivíduos com artrite reumatoide, sendo que mais estudos são necessários a fim de efetivar sua utilização como biomarcador para este fim. Entre os efeitos colaterais sistêmicos da corticoterapia, estão as alterações de aspectos físicos do indivíduo, demonstradas a partir da diferença entre os grupos estudados, podendo ser importante fator relacionado de forma indireta com o risco cardiovascular. **Conclusão:** A mieloperoxidase parece ser um importante preditor de risco cardiovascular em pacientes com artrite reumatoide. A corticoterapia pode afetar a qualidade de vida dos indivíduos, no que diz respeito aos aspectos físicos, podendo de forma indireta levar o indivíduo a maiores chances de doenças cardiovasculares.

Palavras chave: corticoterapia; artrite reumatoide; risco cardiovascular; mieloperoxidase

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease characterized by symmetrical peripheral polyarthritis. The prevalence rate found in the world population ranges from 0.5% to 1.0%, affecting mostly women with a higher number of patients between 30 and 50 years of age. The diagnosis is made associating clinical symptoms and signs, laboratory and r-ray findings. In the presence of extra-articular manifestations, the morbidity and severity of the disease increases and may reduce life expectancy. Glucocorticoid administration is used to treat this condition and may result in side effects that are related to cardiovascular risk. **Objective:** Establish the relation between cardiovascular risk, glucocorticoid treatment and myeloperoxidase in rheumatoid arthritis patients. **Material and Methods:** A unicentric cross-sectional study including 59 male and female volunteers with rheumatoid arthritis receiving treatment at Regional University Hospital of Campos Gerais. Subjects were divided into two groups: using glucocorticoids ($n = 39$) and without glucocorticoids ($n = 20$). The volunteers underwent clinical evaluation and physical examination. Blood samples were taken for different biochemical and immunological tests. The following surveys were asked: Beck's depression inventory; SF-36 and *Health Assessment Questionnaire*, to assess depression, quality of life and functional status of individuals, respectively. Statistical analysis was performed using Student's t-test and non-parametric Mann-Whitney test. Logistic regression was performed to assess cardiovascular risk. The significance level was 5% ($\alpha = 0.05$). Calculations were performed using the Statistical Package for the Social Science (SPSS®) version 21.0. **Results:** There has been a significant difference between groups in blood glucose values ($p = 0.012$). When we assessed cardiovascular risk using the predictors of glucocorticoid dose, time of glucocorticoid use, myeloperoxidase, and C-reactive protein together, these were responsible for significantly predicting cardiovascular risk ($p = 0.015$). A significant relation between the predictor variable myeloperoxidase alone was also demonstrated ($p = 0.037$). Significant difference was observed between the groups in the physical aspects domain of the SF-36 survey ($p = 0.004$). **Discussion:** Blood glucose values differences can be explained by the different percentage of diabetic patients in the groups. Myeloperoxidase may be an important predictor of cardiovascular risk among individuals with rheumatoid arthritis, and further studies are needed to effectively use it as a biomarker for this purpose. Among the systemic side effects of corticosteroid therapy there are alterations in the physical aspects of the individual, seeing in individuals of the studied groups, and may be an important factor indirectly related to cardiovascular risk. **Conclusion:** Myeloperoxidase seems to be an important predictor of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Corticosteroid therapy can affect life quality of individuals regarding physical aspects, and may indirectly lead individuals to greater chances of cardiovascular disease.

Keywords: corticotherapy; rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; myeloperoxidase

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios classificatórios para Artrite Reumatoide 2010 ACR/ EULAR.....	24
Tabela 2	Classificação do paciente quanto à intensidade/atividade da AR segundo a DAS28.....	40
Tabela 3	Caracterização dos pacientes com artrite reumatoide de acordo com a terapia com glicocorticoides. Sem uso de glicocorticoides (GCs) e com uso de glicocorticoides (GCs).....	44
Tabela 4	Dados antropométricos e metabólicos comparativos entre usuários e não usuários de glicocorticoides. Média $\pm$ SD e Mediana (intervalo interquartilico).....	45
Tabela 5	Efeito das variáveis explicativas para predizer a probabilidade do risco cardiovascular obtida por regressão logística.....	46
Tabela 6	Média $\pm$ DP do Inventário de Depressão de Beck (BDI), Estado funcional (<i>Health Assessment Questionnaire</i> - HAQ) e qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36) em indivíduos com artrite reumatoide com uso ou não de glicocorticoides no tratamento da doença.....	47

LISTA DE SIGLAS

ACC	American College of Cardiology
ACPA	Anticorpos Contra Proteínas Citrulinadas
ACR	American College of Rheumatology
AHA	American Heart Association
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
ANTI-CCP	Anticorpo Contra Peptídeos Citrulinados Cíclicos
ANTI-CCP 2	Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico de Segunda Geração
AR	Artrite Reumatoide
BDI	Inventário de Depressão de Beck
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAS28	Disease Activity Score em 28 articulações
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DMARD	Drogas modificadoras da doença
ELFA	Ensaio Imunoenzimático Fluorescente
eNOS	Óxido Nítrico Endotelial
EULAR	European League Against Rheumatism
FR	Fator Reumatoide
GCs	Glicocorticoides
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HBA _{1c}	Hemoglobina Glicada fração A _{1c}
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HOMA-IR	Homeostase- Resistência à Insulina
HPLC	High Performance Liquid chromatography
IAM	Infarto agudo do Miocárdio
IFN- γ	Interferon - γ
IMC	Índice de Massa Corpórea
IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintase
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LTh	Linfócito T auxiliar
LTc	Linfócito T citotóxico
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Principal
MPO	Mieloperoxidase
mSCORE	SCORE modificado
MTHFR	Metilenotetrahidrofolato Redutase
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PCR- <i>us</i>	Proteína C Reativa ultrasensível
RCV	Risco Cardiovascular
RI	Resistência à Insulina
QRISK	QRESEARCH Algoritmo de Risco Cardiovascular
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation

SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Form Health Survey
STATA	Software for Statistics and Data Science
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TReg	Treguladores
TYG-index	Índice de Triglicerídeos / Glicemia de jejum

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1IMUNOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE.....	16
2.2 ASPECTOS CLÍNICOS NA ARTRITE REUMATOIDE.....	22
2.3 USO DE GLICOCORTICOIDES NA ARTRITE REUMATOIDE E O RISCO CARDIOVASCULAR	33
3. OBJETIVOS.....	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	38
4.1 TIPO DE ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	38
4.2 AMOSTRA E LOCAL DE ESTUDO.....	38
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	38
4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	38
4.5 AVALIAÇÕES CLÍNICAS.....	39
4.6 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS.....	40
4.7 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR.....	41
4.8 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA.....	41
4.9 AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO, ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA.....	42
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
5. RESULTADOS.....	44
6. DISCUSSÃO.....	48
7. CONCLUSÕES.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
ANEXO A- PARECER CEP.....	70
ANEXO B- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI).....	75
ANEXO C- HEALTH ASSESMENT QUESTIONARE.....	78
ANEXO D QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF36.....	80

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica com grande impacto para o paciente e para a sociedade, cuja taxa de prevalência varia de 0,5% a 1,0% na população mundial, acometendo preferencialmente mulheres, com pico de incidência entre os 30 e 50 anos (HUNTER *et al.*, 2017).

A doença caracteriza-se por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição de grandes e pequenas das articulações em virtude de erosões ósseas e da perda da cartilagem, associada a nódulos reumatoides, serosite e vasculite (SINGH *et al.*, 2016). A gravidade da doença pode crescer com o passar do tempo, sendo que, sem tratamento adequado, pode resultar em desenvolvimento progressivo de vários graus de destruição articular, deformidade e significativo declínio na capacidade funcional do indivíduo (NEGREI *et al.*, 2016; TURESSON; JARENROS; JACOBSSON, 2004).

O diagnóstico AR é feito pela associação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos, sendo que a presença de autoanticorpos na maioria dos pacientes representa a característica sorológica mais marcante da doença (NIJENHUIS *et al.*, 2004). Entre os marcadores sorológicos do diagnóstico desta patologia estão o fator reumatoide (FR) e os anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs), que desde 2010 fazem parte dos critérios atuais de classificação para artrite reumatoide (KOPPEJAN *et al.*, 2016).

As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares e, como se trata de uma doença sistêmica, sintomas gerais como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda de peso podem preceder ou acompanhar as manifestações articulares (GERMANO *et al.*, 2014).

Quando a AR apresenta manifestações extra-articulares, a morbidade e a gravidade da doença aumentam, podendo diminuir a expectativa de vida em 5 a 10 anos em relação à população em geral. Essa diminuição está relacionada ao maior risco de doenças cardiovasculares (DCV), que é de 2 a 5 vezes maior que na população em geral (BIRRU TALABI *et al.*, 2017; MCINNES; SCHETT, 2011).

A prevalência aumentada de DCV em pacientes com AR deve-se primeiramente à doença em si como fator de risco independente (HUNTER *et al.*,

2017; LI *et al.*, 2006; LI WEI, 2004), podendo ou não ser influenciada por outros fatores tradicionais e ao processo inflamatório sistêmico (HUNTER *et al.*, 2017). O motivo pelo qual a prevalência de DCV ocorre de forma precoce e mais intensa em pacientes com AR tem sido alvo de intensas pesquisas. Sabe-se que a AR está relacionada ao aumento da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas comuns e femorais, fato que se correlacionou com gravidade e cronicidade da doença reumatológica (EL BAKRY *et al.*, 2017).

Pesquisas relatam que além da dislipoproteinemia e inflamação do endotélio, que são fatores contribuintes para ao processo da aterosclerose mais frequente na AR (VERMA; SYNGLE; KRISHAN, 2017), existe ainda a necessidade de novos estudos para uma possível elucidação da participação do processo autoimune no quadro da aterosclerose e de possíveis fatores exógenos, entre eles o tratamento utilizado na doença (EL BAKRY *et al.*, 2017).

A similaridade da inflamação da sinovite reumatoide, com a inflamação que ocorre no ateroma, bem como a corticoterapia, tornam os pacientes com AR alvo de estudos sobre o complexo mecanismo inflamatório que ocorre na aterosclerose (BRAUN *et al.*, 2017). O fato de o componente inflamatório da aterosclerose apresentar algumas similaridades com o processo que ocorre na AR, como níveis elevados de proteína C reativa (PCR), mieloperoxidase (MPO), citocinas e fibrinogênio, sugere que a associação dos fatores presentes na inflamação sistêmica da AR acelere a aterosclerose (FERREIRA; AHMED MOHAMED; EMERY, 2016; NARANJO *et al.*, 2008). Apesar da importante melhoria do diagnóstico e dos tratamentos disponíveis, ainda permanece uma alta morbidade de DCV. Isso ocorre devido à combinação do caráter de doença inflamatória crônica que predispõe ao desenvolvimento de comorbidades, dos medicamentos usados no tratamento, por exemplo os Glicocorticoides (GCs), o aumento da prevalência de fatores de risco tradicionais ao longo do tempo de doença e a persistente atividade de doença, quando essa é mais agressiva. Tal processo pode dar origem à Doença Arterial Coronariana (DAC), tendo como principal consequência o infarto agudo do miocárdio (IAM), que é a principal causa de morte na civilização ocidental (GOMES *et al.*, 2017). A partir destes dados torna-se importante a avaliação dos níveis de alguns destes marcadores, como a Proteína C Reativa ultrasensível (PCR_{us}) e a MPO nos pacientes com AR, pois a elevação de seus níveis tem importante relação com o

aumento do risco de evento cardiovascular (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013; UNNIKRISHNAN; PRADEEPA; JOSHI; MOHAN, 2017).

Por se tratar de uma patologia de caráter inflamatório, a AR tem como base terapêutica os medicamentos com ação anti-inflamatória, sendo o primeiro tratamento utilizado para a inflamação da doença baseado no uso de GCs ou corticoterapia, em 1948. A administração de GCs resulta em diminuição da ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência de várias células inflamatórias. Quanto maior a dose utilizada no tratamento, maior é o efeito (FERREIRA; AHMED MOHAMED; EMERY, 2016). No entanto, o uso a longo prazo de GCs em pacientes com AR pode resultar em efeitos secundários deletérios tais como hiperglicemia, hepatoesteatose e resistência à insulina (RI) (PATEL *et al.*, 2017). Além do efeito hiperglicemiante da corticoterapia, a inflamação característica da doença também parece estar intimamente relacionada à RI e ao aparecimento de *Diabetes Mellitus* (DM) nos pacientes com AR (ÖZMEN *et al.*, 2014). Sabe-se também, que DM é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com AR e que pode estar relacionada ao aumento do risco cardíaco nos portadores da doença (FLOR; CAMPOS, 2017; GOMES *et al.*, 2017; UNNIKRISHNAN *et al.*, 2017).

Outros fatores também podem ser elo entre AR e DCV, sendo que, entre eles estão a depressão, que tem prevalência 2 a 3 vezes maior em relação à população geral e também a qualidade de vida do paciente (DICKENS *et al.*, 2002). Pouco se conhece sobre a relação entre os fatores citados e o RCV, seja ela de forma direta ou indireta. Deste modo é de suma importância a realização de novos estudos que tenham este objetivo.

As causas relacionadas à associação entre AR e RCV ainda não foram bem estudadas, tendo desta forma, o presente estudo os objetivos de caracterizar os pacientes com diagnóstico de AR quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares e mensurar possíveis preditores para DCV, em indivíduos em tratamento com, ou sem GCs.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 IMUNOPATOLOGIA DA AR

A AR é uma doença crônica, heterogênea e inflamatória, em que fenótipos clínicos diferentes se desenvolvem como consequência de interações entre alguns fatores, com genes distintos e condições ambientais, implicados em diferentes subtipos de doenças (CATRINA *et al.*, 2017).

As primeiras observações de que eventos imunológicos poderiam preceder o desenvolvimento da inflamação das articulações em pacientes com AR foram feitas no início dos anos 90 e mostraram que o FR e os anticorpos específicos (mais tarde denominados “antígenos citrulinados alvo”) podem estar presentes por vários anos mesmo antes de qualquer sinal clínico de AR evidente. Posteriormente, observações em técnicas de imagem mostraram que os ACPAs começam a se desenvolver mesmo em indivíduos saudáveis (AHO *et al.*, 1991; CATRINA *et al.*, 2017; HENSVOLD *et al.*, 2015).

A origem exata da enfermidade permanece obscura e não há clareza quanto à correlação entre fatores genéticos e ambientais, sobretudo levando-se em consideração a heterogeneidade da doença (SVENDSEN *et al.*, 2013). Alguns estudos mostram que indivíduos predispostos geneticamente e expostos a fatores ambientais desenvolvem a doença a partir de alterações imunológicas, que levam à ativação de subpopulações de células T, B e macrófagos, resultando na produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios. Tais componentes promovem uma resposta inflamatória que é amplificada no tecido articular e culminará com o dano ósseo e articular (GORONZY; WEYAND, 2009).

Além da produção de autoanticorpos na fase pré-artrite, vários outros eventos podem ocorrer em indivíduos que posteriormente desenvolvem a doença. A maioria dos indivíduos ACPA-positivos desenvolvem artralgia antes do início da inflamação articular, uma característica que é acompanhada por um declínio geral na função, que pode ser quantificado por um aumento nas licenças médicas, meses antes que os primeiros sintomas de artrite sejam reconhecidos (BOS *et al.*, 2010; STACK *et al.*, 2014). Um estudo realizado em 2012 forneceu a primeira evidência *in vitro* de que os ACPAs poderiam se ligar especificamente e ativar osteoclastos, e o

mesmo estudo também demonstrou que a administração de ACPAs isolados de pacientes com AR em camundongos ativa osteoclastos e causa perda óssea (HARRE *et al.*, 2012).

A influência de fatores genéticos na AR vem sendo demonstrada em estudos familiares onde comprova-se maior susceptibilidade de desenvolvimento da doença em gêmeos (monozigóticos e dizigóticos) de irmãos acometidos (SVENDSEN *et al.*, 2013). Tal predisposição se explica pela transferência na população de alelos de susceptibilidade que apresentam importante relação com a enfermidade (SCOTT *et al.*, 2011). Entre estes alelos, destacam-se os genes dos antígenos leucocitários humanos (HLA), também conhecidos como Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC). Os alelos HLA-DR1 ou DR4 do MHC estão presentes em 80% dos pacientes caucasianos com AR, sendo que vários outros alelos também tem relação com a suscetibilidade genética à doença (LING *et al.*, 2013; SCOTT *et al.*, 2011).

A associação há muito estabelecida com o *locus* do HLA-DRB1, foi confirmada em pacientes que são positivos para FR ou ACPAs e alelos que contêm aminoácidos comuns na região do HLA-DRB1, denominados epítomos compartilhados, conferem suscetibilidade particular (LING *et al.*, 2013; MCINNES; SCHETT, 2011). Estes achados sugerem que algumas características predisponentes da seleção de repertório de células T, apresentação de antígenos, ou a alteração na afinidade de peptídeos tem um papel na promoção da resposta imune adaptativa autorreativa. Outras explicações possíveis para a ligação entre a AR e o epítomo compartilhado incluem mimetismo molecular do epítomo, compartilhado por proteínas microbianas, aumento da senescência de células T induzida por moléculas HLA compartilhadas por epítomo e uma função potencial de sinalização pró-inflamatória que não está relacionada ao papel do epítomo compartilhado no reconhecimento de antígenos (DE ALMEIDA *et al.*, 2010; GREGERSEN; SILVER; WINCHESTER, 1987; MCINNES; SCHETT, 2011).

A gênese da AR decorre de uma sequência de eventos patológicos que evoluem a partir da perda da tolerância imunológica de células T e B contra autoantígenos, a partir da influência de fatores genéticos e ambientais (SCOTT *et al.*, 2011; SVENDSEN *et al.*, 2013). A resposta é deflagrada contra autoantígenos

citrulinados, gerados mediante síntese proteica e que posteriormente associam-se às moléculas de MHC para apresentação às células T. Os linfócitos T ativados estimulam células B com concomitante produção de autoanticorpos anti-citrulina e mediadores inflamatórios no tecido articular (sinovite) com a participação de diversas células e mediadores, como as citocinas (CATRINA *et al.*, 2017).

Há também um importante papel das células T e B autorreativas na formação do *pannus*, característico da AR, que levam à sinovite, levando à infiltração celular e a um processo desorganizado de destruição e remodelação óssea. Através da ação destas células a membrana sinovial torna-se uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases, que em conjunto com osteoclastos e condrócitos, promovem a destruição articular. Consequentemente, projeções de tecido proliferativo penetram na cavidade articular, invadindo a cartilagem e o tecido ósseo (GOELDNER *et al.*, 2011). A lesão tecidual na AR não é mediada diretamente pelas células T ativadas ou pelos autoanticorpos produzidos por células B. Desenvolve-se a partir do processo de remodelação do tecido sinovial em resposta aos estímulos inflamatórios que fazem com que o tecido se torne proliferativo e com a estrutura alterada pela ação dos osteoclastos ativados, que promovem reabsorção óssea (GORONZY; WEYAND, 2009; WEYAND *et al.*, 2009).

Nas articulações de pacientes com AR várias células imunes são ativadas, incluindo mastócitos, macrófagos, células dendríticas, *Natural Killer* (NK), linfócitos T e B, células endoteliais e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos. Gradativamente o tecido sinovial se torna espesso e infiltrado. Estas células participam ativamente de cascatas inflamatórias e da destruição de ossos e cartilagens produzindo ou interagindo com diversas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β . No entanto, não está claro como essas citocinas interagem umas com as outras em uma rede, para regular os genes envolvidos nos processos fisiopatológicos da AR (HWANG; KIM, 2017).

Os linfócitos B desempenham múltiplas funções que colaboram com a fisiopatologia da AR, encontrando-se em ativação policlonal, diferenciando-se em plasmócitos e produzindo autoanticorpos (GORONZY; WEYAND, 2009). Tais células também têm função de apresentadoras de antígenos para células T específicas, formando complexos imunes circulantes que se depositam em diversos tecidos

ativando a via clássica do sistema complemento e favorecendo a lesão tecidual (MCINNES; SCHETT, 2011).

As respostas mediadas por células T são de grande importância tanto na iniciação do processo inflamatório na AR, como na cronificação da inflamação a partir da ativação de monócitos/macrófagos na produção de citocinas pró-inflamatórias. Os linfócitos T destacam-se entre as principais células envolvidas na imunopatogênese da AR, sendo capazes de ativar outras células do sistema a induzir o processo de lesão tecidual (SHI; LJUNGGREN; SARVETNICK, 2001). Entre os linfócitos T *helper* (Th), as subpopulações Th1 e Th17 tem sido relacionadas com a patogênese da AR, por apresentarem perfil de produção de citocinas pró-inflamatórias, ao contrário das células Th2 e T reguladores (Treg) que apresentam um perfil anti-inflamatório (CHEN *et al.*, 2012; MADDUR *et al.*, 2012).

Estudos recentes evidenciam um importante papel das células Th17 na modulação das respostas autoimunes relacionadas com AR e esclerose múltipla, doenças anteriormente consideradas Th1 dependentes. No que diz respeito à AR, as células Th17 parecem determinar o desenvolvimento da sinovite e a destruição articular por meio da interação com células dentríticas, macrófagos e células B (MADDUR *et al.*, 2012; MIOSSEC; KORN; KUCHROO, 2009)

Não está totalmente elucidado como TNF (fator de necrose tumoral)- α , IL (interleucina)-1, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32, IL-33 interagem umas com as outras para regular os genes envolvidos nos processos fisiopatológicos da AR. Em uma tentativa de melhor elucidação desta relação, um estudo propôs a construção de uma rede de sinalização de citocinas descrevendo a regulação da expressão indutível de óxido nítrico sintase (iNOS) na AR. A equipe de pesquisa avaliou a atividade das vias de sinalização de citocinas nessa rede usando dados de perfis de expressão gênica de vários tecidos sinoviais, identificando subsequentemente citocinas e moléculas a jusante que poderiam regular a expressão de iNOS, e que representam potenciais alvos terapêuticos para AR. Maior expressão da iNOS tem sido observada tanto na sinóvia quanto na cartilagem de pacientes com AR em comparação com indivíduos saudáveis (DEY; PANGA; RAGHUNATHAN, 2016; HWANG; KIM, 2017).

Atualmente já foram identificadas mais de 100 variações de citocinas e outros fatores que estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da AR, sendo que a IL-1, IL-6 e o TNF- α se destacam entre elas neste papel. A IL-1 é encontrada facilmente no líquido sinovial e é importante mediador inflamatório, pois tem alta capacidade de ativar monócitos, macrófagos e linfócitos, além de estimular a síntese de diversas moléculas inflamatórias, citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e óxido nítrico (ZHOU *et al.*, 2019). IL-1, IL-6 e TNF- α também induzem os linfócitos Th, que conseqüentemente estimularão a proliferação dos linfócitos B, neutrófilos, monócitos/macrófagos, aumentando a atividade fagocitária e quimiotática, estimulando a adesão leucocitária, ativando os processos de coagulação e estimulando as células do fígado a sintetizar proteínas importantes para a fase aguda dos processos inflamatórios (GARCIA-ARELLANO *et al.*, 2019; REA *et al.*, 2018).

A IL-6 é sintetizada principalmente por monócitos e linfócitos B e T, e é responsável pela resposta imunológica antígeno específico, atuando como importante mediador da fase aguda do processo inflamatório na AR, estimulando a síntese de proteínas pró-inflamatórias pelos hepatócitos. Possui grande potencial de atração de eosinófilos, estímulo à produção de IL-1 e TNF- α , além de promover a proliferação dos linfócitos T e B (KHOSHMIRSAFA *et al.*, 2018). Em relação ao TNF- α , este é sintetizado principalmente pelos macrófagos, porém, outras células como linfócitos T, monócitos e NK também podem sintetizar a substância após estímulo antigênico externo. O TNF- α é um importante indutor da síntese de IL-1 e IL-6, potencializando a migração de leucócitos e ativando neutrófilos na formação do *pannus*, no entanto tem como principal função a atividade citolítica de diversos tipos celulares no processo (CATRINA *et al.*, 2017; GARCIA-ARELLANO *et al.*, 2019).

Estratégias diferentes têm sido utilizadas para investigar as especificidades dos anticorpos que causam a ativação dos osteoclastos. ACPAs de imunoglobulina G (IgG) do soro ou do líquido sinovial de pacientes com AR foram isolados por cromatografia de alta afinidade, com vimentina citrulinada (HARRE *et al.*, 2012) ou com os peptídeos citrulinados cíclicos, usados no ensaio de anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico de segunda geração (Anti-CCP2) (CATRINA *et al.*, 2017).

Uma das estratégias baseia-se na estreita relação entre a positividade para o FR e o desenvolvimento da AR. No entanto, a forma como esta relação acontece não está totalmente esclarecida. A presença de agregados de IgG ou de complexos de IgG-FR ativam o sistema complemento e resultam em diversos fenômenos inflamatórios (SANTOS-MORENO; SÁNCHEZ; CASTRO, 2019). A ativação do sistema complemento pelos imunocomplexos, pode ainda, iniciar uma inflamação vascular com depósitos de FR em arteríolas, originando vasculites, cujo impacto na qualidade e na expectativa de vida do paciente é significativo (OLKKONEN *et al.*, 2015). O FR faz parte de um grupo de autoanticorpos com habilidade de reagir com determinados epítomos da porção fragmento cristalizável (Fc) da IgG e atua ativamente na patogênese da AR, sendo sua presença sugestiva de prognóstico desfavorável. *In vivo*, o FR pode ser das classes IgA, IgG ou IgM, porém a classe IgM é a que se detecta sorologicamente com maior frequência (NASS *et al.*, 2017). Em teoria, um estímulo antigênico pode levar ao aparecimento de uma IgG anormal na sinóvia, resultando na produção de FR e no desenvolvimento posterior da doença reumática. Desta forma, o FR provavelmente não inicia o processo inflamatório na doença reumática, mas atua perpetuando e amplificando esse processo (GOELDNER *et al.*, 2011; TAN, 2019).

De forma frequente o FR é utilizado na diferenciação da AR de outras artrites crônicas, sendo que na AR geralmente é detectado em altos títulos. Sua sensibilidade é de aproximadamente 80% e sua especificidade 70%, podendo ocorrer na população sadia com prevalência que varia de 1% a 4%. Outras doenças como LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico), síndrome de Sjögren, hepatite crônica ativa, hanseníase e algumas infecções parasitárias, podem mostrar positividade para esse anticorpo, embora sempre em títulos baixos (AHO *et al.*, 1991; SANTOS-MORENO; SÁNCHEZ; CASTRO, 2019; TAN, 2019).

A presença de níveis aumentados de FR IgA em pacientes com AR está associada ao desenvolvimento de doença erosiva, bem como a uma maior frequência de síndrome Sicca (síndrome de Sjögren) concomitante (GOELDNER *et al.*, 2011).

Alguns marcadores diagnósticos e prognósticos da AR tem sido objeto de inúmeros estudos para diagnóstico e acompanhamento da AR, entre eles o anti-

CCP. A citrulinização consiste na modificação pós-traducional de determinada proteína, onde um resíduo de arginina é convertido em citrulina. Esse processo é catalisado pela enzima peptidil arginina deaminase (PAD), neutralizando o perfil básico da arginina. Os anticorpos anti-CCP são produzidos localmente na membrana sinovial inflamada e no líquido sinovial de pacientes com AR e são capazes de reagir com diversos peptídeos citrulinados (GOELDNER *et al.*, 2011; NASS *et al.*, 2017). O tabagismo foi apresentado, em muitos estudos, como um fator de risco importante para pacientes com AR que apresentam fator reumatoide ou anti-CCP positivos, mas parece não ter efeito ou ter um efeito mínimo para os pacientes com esses autoanticorpos negativos. Essa relação acontece pelo fato de o tabagismo ser um dos agentes capazes de promover citrulinização (GOELDNER *et al.*, 2011).

A inflamação persistente na AR resulta na destruição da cartilagem e dos ossos, sendo que isso ocorre através de um número de mecanismos, incluindo quebra oxidativa e proteolítica de colágeno e proteoglicanos (STAMP *et al.*, 2012). Uma vez sequestrados no espaço articular, os neutrófilos degranulam e liberam uma variedade de enzimas e peptídeos potencialmente prejudiciais. Ocorre ativação do “*Oxidative Burst*”, uma via bioquímica REDOX que gera várias espécies reativas de oxigênio, incluindo radical anion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila (WRIGHT *et al.*, 2010; WRIGHT; MOOTS; EDWARDS, 2014). A mieloperoxidase (MPO), uma das enzimas desta via bioquímica de neutrófilos, desempenha um papel central na produção de oxidantes por estas células, à medida que catalisa a geração de ácido hipocloroso na presença de peróxido de hidrogênio e íons cloreto, além de participar da geração de radicais livres. No plasma, a MPO catalisa a oxidação do urato em um produto radicalar, com consequente depleção nos níveis de óxido nítrico (KETTLE; WINTERBOURN, 1997; STAMP *et al.*, 2012). Desta forma a MPO pode desempenhar um papel na patogênese da AR, tanto na gravidade quanto na evolução da doença, mostrando-se presente em altas concentrações no soro de pacientes com AR (STAMP *et al.*, 2012).

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS NA AR

A AR é uma doença inflamatória crônica progressiva, caracterizada por sinovite com envolvimento preferencial de articulações de mãos e punhos, de

caráter simétrico e aditivo. As manifestações clínicas podem ter início em qualquer idade, sendo observadas com mais frequência na quarta e quinta décadas de vida. Pode haver manifestações bastante variáveis, desde manifestações mais brandas, de menor duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva, associada à vasculite e outras manifestações extra-articulares (MCINNES; SCHETT, 2011; PERRETTI; NORLING, 2017).

As articulações mais frequentemente afetadas são as sinoviais periféricas, como metacarpo e metatarsofalangianas, tornozelos e punhos. Em alguns casos pode haver comprometimento de joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Articulações como a temporomandibular, as articulações sinoviais da coluna e a laringe são ocasionalmente afetadas, podendo dificultar o diagnóstico (SINGH *et al.*, 2016).

São comuns no processo, a manifestação de edema, dor e calor local das articulações afetadas, que podem ainda apresentar rubor local. Em situações de AR não tratada podem ocorrer deformações articulares ocasionadas por inflamação persistente, como *boutonnière* ou em “pescoço de cisne” (CATRINA *et al.*, 2017; GOELDNER *et al.*, 2011), conforme demonstrado na figura 1.

Figura 1 Imagem de portador de AR mostrando alterações articulares



Fonte: A autora.

Nota: A imagem foi obtida de paciente voluntário do presente estudo após assinatura de termo de consentimento. Há demonstração de bilateralidade das alterações articulares. A letra **A** indica a alteração no dedo polegar direito em “pescoço de cisne”; a letra **B** mostra a formação de nódulos reumatoides na região de punho direito e metacarpofalangeana esquerda.

Os critérios para o diagnóstico da AR, definidos segundo *American College of Rheumatology* (ACR) e *European League Against Rheumatism* (EULAR), estão demonstrados na tabela 1

Tabela 1 Critérios classificatórios para diagnóstico da Artrite Reumatoide 2010 ACR/ EULAR

Critérios de classificação para AR (algoritmo baseado em escore: adição escore das categorias A – D; é necessário um escore $\geq 6/10$ para a classificação definitiva de um paciente como tendo AR) ‡	
Envolvimento articular (0-5)	
1 grande articulação§	0
2-10 grandes articulações¶	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação) **	5
Sorologia (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
Provas de fase aguda (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas§§	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

‡ Embora pacientes com pontuação <6/10 não sejam classificáveis como tendo AR, seu status pode ser reavaliado e os critérios podem ser cumpridos cumulativamente ao longo do tempo.

§ O envolvimento conjunto refere-se a qualquer articulação inchada ou sensível ao exame, que pode ser confirmada por evidências de imagem de sinovite. Articulações interfalângicas distais, primeiras articulações carpometacarpais e primeiras articulações metatarso-falangeanas são excluídas da avaliação. As categorias de distribuição articular são classificadas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas, com a colocação na categoria mais alta possível com base no padrão de envolvimento articular.

¶ “Grandes Articulações” refere-se a ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos. “Pequenas articulações” refere-se às articulações metacarpofalângicas, articulações interfalângicas proximais, articulações metatarso-falangeanas do segundo ao quinto, articulações interfalângicas do polegar e pulsos.

** Nesta categoria, pelo menos 1 das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes articulações e pequenas adicionais, bem como outras articulações não listadas especificamente em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

†† Negativo refere-se a valores de UI inferiores ou iguais ao limite superior do normal para o laboratório e o ensaio; positivo baixo refere-se a valores de UI que são maiores que o limite superior normal, mas ≤ 3 vezes esse limite para o laboratório e o ensaio; positivo alto refere-se a valores de UI que são > 3 vezes o limite superior normal para o laboratório e o ensaio. Onde as informações do FR estão disponíveis apenas como positivas ou negativas, um resultado positivo deve ser classificado como baixo positivo para a FR. ACPA = anticorpo anti-proteína citrulinada.

‡‡ Normal / anormal é determinado pelos padrões locais do laboratório. PCR = proteína C reativa; VHS = velocidade de hemossedimentação.

§§ A duração dos sintomas refere-se ao autorrelato do paciente sobre a duração dos sinais ou sintomas de sinovite (por exemplo, dor, edema, sensibilidade) das articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

Fonte: Adaptado de ALETAHA *et al.*, 2010.

As principais complicações na AR estão relacionadas às manifestações extra-articulares, que são provenientes do envolvimento sistêmico da AR, representam sinais e sintomas que não estão diretamente associadas com o sistema locomotor e diferenciam-se das comorbidades comuns que afetam os mesmos tecidos e órgãos (SAHATCIU-MEKA *et al.*, 2010). Doenças cardiovasculares, pulmonares, malignidades, demência, osteopenia ou osteoporose são algumas destas condições concomitantes que não são descritas pela literatura como consequência direta da AR, mesmo que se saiba que algumas delas sejam mais frequentemente associadas à doença (ORTEGA-HERNANDEZ *et al.*, 2009; SAHATCIU-MEKA *et al.*, 2010). A existência de manifestações extra-articulares está associada com doença mais grave e afeta, principalmente, pacientes com altos níveis séricos FR que estabeleceram doença reumática, independentemente da extensão do envolvimento articular (MARCUCCI *et al.*, 2018).

Atualmente, as DCV estão entre as principais causas de morte em pacientes com condições reumatológicas inflamatórias e existe uma relação direta entre a atividade inflamatória associada a essas doenças e a morbimortalidade cardiovascular (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013). O risco cardiovascular (RCV) absoluto em portadores de AR é equivalente ao dos indivíduos sem AR que são 5 a 10 anos mais velhos. Apesar do aumento do risco relativo de eventos cardiovasculares ser mais pronunciado em pacientes mais jovens, os pacientes mais velhos portadores de AR sofrem, em termos absolutos, um número maior de eventos, principalmente devido ao desenvolvimento de DAC precoce (BRAUN *et al.*, 2017).

Pacientes com AR apresentam aterosclerose e calcificação coronária mais extensa em relação a indivíduos controles sem AR. A partir destas observações, sugere-se que o aumento destes eventos seja reflexo de maior e mais precoce atividade aterosclerótica. A inflamação vascular crônica, com o aumento de citocinas circulantes e a presença de autoanticorpos, pode promover instabilidade da placa aterosclerótica aumentando seu risco de ruptura (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013; BARTOLONI; ALUNNO; GERLI, 2018).

O mesmo substrato de linfócitos T auxiliares (Th) e linfócitos T citotóxicos (Tc) encontrados em placas instáveis, também é observado em lesões ósseas erosivas de AR e em pacientes com vasculites. Há o envolvimento de granzima B, em grande quantidade tanto na sinóvia de pacientes com AR quanto em áreas de

ruptura de placas ateroscleróticas, reforçando a ideia de inflamação sistêmica como causa de maior risco de eventos cardiovasculares (NARANJO *et al.*, 2008; SOKKA *et al.*, 2009). Outras moléculas presentes na fisiopatologia da AR também são relacionadas à doença aterosclerótica, como as metaloproteinases da matriz, MPO e enzimas proteolíticas, que não só participam da destruição articular, como também atuam na desestabilização e ruptura de placas ateroscleróticas vulneráveis. São encontrados também níveis aumentados de fatores de coagulação, fibrinogênio, fator tecidual, fator de von Willebrand, inibidor de ativação do plasminogênio, PCR, interferon-gama, TNF- α , IL-6, IL-1 β e óxido nítrico, tanto na AR quanto na doença coronariana (EL BAKRY *et al.*, 2017; VERMA; SYNGLE; KRISHAN, 2017). Esta relação presente entre a AR e RCV, sugere que possa haver redução deste processo pelo controle adequado da doença. Desta forma, os medicamentos usados para tratar condições reumatológicas inflamatórias também desempenham um papel importante nesta situação. (BRAUN *et al.*, 2017).

Fatores de RCV tradicionais na população em geral, como tabagismo, diabetes, hipertensão, dislipidemia, sedentarismo, obesidade e idade, têm sua relação de prevalência aumentada entre pacientes com AR. Desta forma, alguns estudos sugerem um aumento desses fatores de risco na AR, embora as evidências sejam conflitantes, há constante busca das causas dessa relação (LAUPER; GABAY, 2017; PANOULAS *et al.*, 2007). O maior número de eventos isquêmicos cardíacos em pacientes com AR não é inteiramente explicado somente pela presença de fatores de risco tradicionais. Estudo sueco com duas coortes de pacientes com AR demonstrou que não há aumento da ocorrência de doença cardíaca isquêmica antes do diagnóstico reumatológico. Em contrapartida, rapidamente após o início e ao longo da doença, essa tem papel importante para desencadear IAM, em especial quando há um acúmulo de marcadores de severidade. Desse modo, a AR passou a ser considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (GOMES *et al.* 2017; SOLOMON *et al.* 2013)

Em relação a DM na população com AR, há uma possível relação entre os níveis elevados de IL-6 e PCR, comuns nestes pacientes, com aumento da resistência à insulina (RI) e consequente risco de desenvolver DM. É provável que a IL-6, responsável também pelo aumento na produção de TNF- α , possa induzir RI

pela diminuição da atividade da tirosina quinase do receptor de insulina, dificultando assim a captação de glicose no músculo esquelético (GONZALEZ-GAY *et al.*, 2010). Esta relação pode ser observada em estudos que evidenciaram que em pacientes com AR, os antagonistas do TNF melhoram a RI em pacientes com peso normal (GILES *et al.*, 2015; STAVROPOULOS-KALINOGLU *et al.*, 2012). No entanto, ainda existem controvérsias em relação à diferença na prevalência de RI entre pacientes com AR e a população em geral (LAUPER; GABAY, 2017).

Tendo em vista a necessidade de avaliar a RI nos pacientes com AR, várias ferramentas são utilizadas, sendo que o padrão-ouro para esta avaliação é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Contudo, esse método é arriscado, invasivo e requer intervenção médica. Em muitos estudos populacionais a RI é avaliada com o modelo de avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina (Homa-IR), que estima a homeostase basal por meio dos níveis séricos de jejum de glicose e insulina. Esse método tem uma alta correlação com *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CASTILLO-HERNANDEZ *et al.*, 2017). Recentemente, o índice triglicérideos / glicemia de jejum (TyG *index*) também tem sido usado em estudos para avaliação da RI em adultos e adolescentes, demonstrando um bom poder discriminatório para este diagnóstico. O TYG *index* demonstrou maior capacidade de previsão quando comparado a outros marcadores tradicionais de RI, como triglicérideos e colesterol HDL (CHO *et al.*, 2019; LOCATELI *et al.*, 2019).

Outro fator ambiental associado a um risco aumentado de desenvolvimento de AR e de DCV é o tabagismo, sendo que pacientes com AR parecem ser mais frequentemente fumantes do que indivíduos na população geral (GONZALEZ-GAY *et al.*, 2010; SOLOMON *et al.*, 2013). Com o objetivo de confirmar esses dados, foi realizado um estudo que incluiu apenas mulheres, onde os resultados mostraram que a prevalência de fumantes passados, mas não de fumantes atuais, foi maior em nas voluntárias com AR do que na população geral (SOLOMON *et al.*, 2013). O tabagismo também está ligado a uma maior atividade da doença, uma fraca resposta aos inibidores de TNF, presença de FR, positividade de ACPA e nódulos reumatoides, que são todos associados a piores resultados na DCV (HYRICH *et al.*, 2006; LAUPER; GABAY, 2017; SAEVARSDOTTIR *et al.*, 2011).

Adicionados aos demais fatores, o sobrepeso e a obesidade são variáveis que elevam o RCV na população geral, no entanto, em pacientes com AR o baixo Índice de Massa Corpórea (IMC) tem sido associado a um aumento da mortalidade por DCV. A composição corporal destes pacientes parece ser diferente da população geral, com menor massa muscular e maior percentual de gordura (caquexia brunomatoide) (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013; KREMERS *et al.*, 2004). Esta condição pode se manifestar como baixo IMC e também pode contribuir potencialmente para o excesso de carga cardiovascular. Entretanto, estudos que avaliam os padrões de IMC em pacientes com AR e o papel do IMC em relação à sobrevida são limitados particularmente à gordura abdominal. Essa obesidade central está associada à DCV na população em geral e aos fatores de RCV na população com AR (BRAUN *et al.*, 2017). O mecanismo não é claro, mas a produção excessiva de citocinas como TNF, IL-6 e IL-1 β na AR pode desencadear perda muscular e aumentar o acúmulo de gordura visceral, estimulando a migração de células mesenquimais no tecido adiposo e na diferenciação de adipócitos (EL BAKRY *et al.*, 2017; KREMERS *et al.*, 2004; LAUPER; GABAY, 2017).

Outro quesito a ser levado em conta é a alteração do perfil lipídico, que é conhecido há muito tempo por contribuir para a DCV. Dentre estas alterações estão os baixos níveis de HDL e altos níveis de colesterol LDL, que estão associados a um RCV aumentado na população geral. Sabe-se que o metabolismo de lipídios e lipoproteínas é complexo e vários caminhos podem ser afetados por inflamação e AR (KHOVIDHUNKIT *et al.*, 2004; ROBERTSON *et al.*, 2013). A prevalência e a caracterização da dislipidemia nesses pacientes permanecem pouco conhecidas, com diversos estudos mostrando resultados controversos. Alguns autores encontraram níveis séricos diminuídos de colesterol HDL e aumentados de colesterol LDL nesses pacientes. Paradoxalmente, outros autores caracterizaram um perfil lipídico com colesterol total e suas frações diminuídos e aumento de triglicérides, correlacionados diretamente com a atividade inflamatória sistêmica. Reforçando essa última corrente, há evidência de que o perfil lipídico tenha um efeito paradoxal no RCV em pacientes com AR (ROBERTSON *et al.*, 2013).

Adicionalmente à atribuição de fatores de RCV e IAM, são utilizados exames de imagens e clínicos, bem como exames laboratoriais, em sua maioria, enzimáticos. Dentre os testes laboratoriais mais utilizados na rotina para o

diagnóstico de IAM, estão Creatina fosfoquinase fração MB massa (CK-MB massa), e Troponina. Tais testes possuem grande variabilidade analítica, de sensibilidade e especificidade. Ainda, atualmente faz parte da rotina laboratorial o pedido de exames utilizados como pré-marcadores de risco cardíaco como Homocisteína e PCR_{us} (LI *et al.*, 2018). No que diz respeito a altos níveis de homocisteína, pode ser dito que é um modesto preditor de desfechos cardiovasculares na população geral (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013). Sabe-se que Indivíduos com polimorfismos do gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que está envolvido no metabolismo do folato e associado a níveis mais altos de homocisteína, têm um risco maior de DCV, porém poucas informações aparecem em estudos sobre a relação da homocisteína e o RCV na AR (LAUPER; GABAY, 2017).

Um dos possíveis elos entre os fatores de RCV e a AR são os níveis elevados de PCR-*us*, que têm sido independentemente associados à hipertensão na população geral e na AR. O aumento da PCR-*us* pode influenciar o sistema renina-angiotensina através da regulação positiva da expressão do receptor de angiotensina 1, reduzindo o óxido nítrico endotelial (eNOS). Essas alterações levam a um aumento da produção de endotelina-1, aderência de leucócitos, ativação plaquetária e níveis elevados de inibidor do ativador do plasminogênio 1, com subsequente fibrinólise e aterotrombose (PANOULAS *et al.*, 2007).

Por outro lado, a hipertensão arterial, comum nestes pacientes, pode induzir tensão e deformação na vasculatura, iniciando a expressão de moléculas de adesão no endotélio, levando a uma cascata inflamatória (LAUPER; GABAY, 2017; PANOULAS *et al.*, 2007). Proteínas de fase aguda, como a PCR-*us*, são marcadores sensíveis de inflamação, no entanto são pouco específicos, estando aumentados nas fases tardia e precoce do processo aterosclerótico. Esses marcadores vêm sendo utilizados como preditivos de risco de DAC, contudo muitos pacientes com risco de eventos cardiovasculares não são precocemente identificados através de suas dosagens (SHIN *et al.*, 2019).

Alguns estudos apontam que mulheres com AR têm um risco aumentado de IAM em comparação com mulheres sem AR. No entanto, mesmo após o ajuste para outros fatores de risco cardiovasculares incluindo índice de massa corporal, diabetes, hipertensão, atividade física, hipercolesterolemia e história familiar de IAM

precoce, são semelhantes entre mulheres com e sem AR (MIKULS *et al.*, 2002). Assim, a AR está associada a um aumento da incidência de DCV, o que não é explicado pelos fatores de RCV clássicos. Em função da grande dificuldade de se encontrar um indicativo de alta sensibilidade e especificidade para RCV, vários estudos fazem uma busca de evidências que demonstrem um biomarcador mais adequado.

Em meio a muitas pesquisas, a MPO vem se mostrando como importante elo entre a inflamação e DCV, podendo futuramente levar à sua utilização como ferramenta no auxílio do diagnóstico clínico (MEUWESE *et al.*, 2007; ZAKYNTHINOS; PAPPA, 2009). Em indivíduos aparentemente saudáveis, as concentrações plasmáticas de MPO preveem a presença de doença arterial coronariana, bem como o risco futuro de doença arterial coronariana (NICHOLLS; HAZEN, 2005, 2009). Desta forma, a MPO pode ser um marcador de risco de DCV, um mediador da aterogênese e um alvo potencial para sua prevenção (SOLOMON *et al.*, 2004; STAMP *et al.*, 2012).

Na população geral, inúmeros escores de predição de RCV têm sido usados, como o escore de Framingham e o índice *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), na tentativa de prever riscos, atuar preventivamente e evitar desfechos desfavoráveis (DE CAMPOS *et al.*, 2016; PETERS *et al.*, 2010). Alguns ESCORES são utilizados para previsão de RCV nos pacientes com AR, sendo que, as EULAR 2010 após avaliações em alguns Escores de RCV sugeriram multiplicar pontuações obtidas por 1,5 na presença de dois dos três fatores de risco, ou seja, uma doença presente há pelo menos 10 anos, soropositividade e manifestações extra-articulares (PETERS *et al.*, 2010). Infelizmente, essa abordagem reclassifica apenas uma minoria dos pacientes corretamente. De forma contrária, o QRESEARCH Algoritmo de Risco Cardiovascular (QRisk) II, um escore que inclui a presença de AR como fator de risco na estimativa, tende a superestimar o risco (ARTS *et al.*, 2015). As recomendações EULAR 2015/2016 não exigem mais a presença de critérios específicos de AR para aplicar o fator de multiplicação, mas atualmente não se sabe se a avaliação do risco CV na AR é substancialmente melhor com essa abordagem (AGCA *et al.*, 2017). Desta forma, são utilizados ESCORES para previsão de RCV na população com AR, semelhantes a alguns utilizados na população em geral. Uma das formas de avaliar o RCV é o 2013

American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA), Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, utilizando a calculadora *Heart Risk Calculator*, onde se levam em conta os seguintes fatores: gênero, idade, tabagismo, etnia, diabetes, valores de colesterol total e colesterol HDL em mg/dL, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (mm Hg) e uso de terapia anti-hipertensiva (STONE *et al.*, 2014).

Adicionalmente tem se observado, que quando são considerados o tipo de tratamento utilizado na AR, bem como os aspectos articulares e extra-articulares doença, incluindo DCV, observa-se uma relação importante desta patologia com sintomas de depressão, devido à morbidade que a doença apresenta. Desta forma a avaliação desta associação deve ser realizada com bastante critério, a fim de detectar de forma precoce possíveis quadros de depressão nestes pacientes (KATZ *et al.*, 2016).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, depressão pode ser definida com um estado de humor depressivo há mais de 2 semanas, associado a perda de interesse ou prazer nas atividades, fadiga, distúrbios do sono, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva perda da concentração, e até mesmo, ideação suicida (PARK; KIM, 2019). Dados relatam que de 13 a 17% dos pacientes com AR possuem depressão associada, perfazendo uma relação de 2 a 3 vezes mais sintomas depressivos que na população geral. O nível de depressão está intimamente relacionado com a intensidade da dor crônica presenciada pelo paciente, e associada ao grau de atividade da doença, bem como estar relacionada à presença de DCV nestes pacientes (DICKENS *et al.*, 2002; FIEST *et al.*, 2017; FU *et al.*, 2017).

Pode existir uma variação entre a associação de depressão e AR, conforme a metodologia aplicada para esta avaliação, grau de comprometimento articular, duração da doença e fatores socioeconômicos (DICKENS *et al.*, 2002). Para mensurar os níveis de ansiedade e depressão é utilizada a escala de depressão de Beck (BECK *et al.*, 1961; CASTRO; TRENTINI; RIBOLDI, 2010). O inventário de depressão de Beck (BDI) é uma escala de autorrelato, para levantamento da intensidade dos sintomas depressivos, composta por 21 itens e estimativas de

fidedignidade estabelecidas a partir de seis amostras psiquiátricas, que variam entre 0,79 e 0,90. É um instrumento particularmente adequado para uso com pacientes psiquiátricos que, porém, tem sido amplamente usado na clínica e em pesquisa com pacientes não psiquiátricos e na população geral (GORESTEIN, 1998).

Há, também, uma importante relação entre a AR, DCV e a qualidade de vida relacionada com a saúde do paciente, mesmo quando a doença apresenta-se em sua fase inicial. Desta forma vários instrumentos têm sido propostos com a finalidade de avaliar esta relação, bem como, detectar alterações no estado de saúde ao longo do tempo, avaliar prognóstico, os riscos e benefícios de determinada intervenção terapêutica (MA *et al.*, 2018). Uma das formas de executar esta avaliação inclui instrumentos genéricos, como o questionário de qualidade de vida SF-36 (*Medical Out comes Study 36-Item Form Health Survey*), composto por 36 itens, reunindo componentes físicos e mentais. O primeiro é composto pelos domínios capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens) e estado geral de saúde (5 itens). O segundo abrange domínios como vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens). Os escores finais de cada domínio variam de 0 (pior qualidade de vida) à 100 (melhor qualidade de vida), sendo que quanto mais alto o escore obtido, melhor é a qualidade de vida relacionada à saúde (WALKER.; LITTLEJOHN, 2007).

Também são aplicados instrumentos específicos, como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), que é um dos primeiros autorrelatórios do estado funcional (deficiência) e se tornou medida de resultado obrigatória nos ensaios clínicos em AR (FRIES *et al.*, 1980). O índice de deficiência que proporciona é avaliado por oito categorias: vestimenta e presença física, acordar, alimentar-se, andar, higiene, alcance, pegada e outras atividades do dia a dia. Para cada uma dessas categorias, o paciente indica o grau de dificuldade em quatro possíveis respostas que vão de “nenhuma dificuldade = 0” até “incapaz de fazê-lo = 3”. Inclui também um questionário sobre o uso de dispositivos de ajuda ou de suporte a terceiros para as atividades das oito categorias. A pontuação de cada categoria aparece no número mais alto de qualquer um dos seus itens. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias (BRUCE; FRIES, 2003). Pressupõe-se que a qualidade de vida e capacidade funcional desses pacientes tenha uma relação inversa com aspectos principalmente clínicos como a dor, a incapacidade física e o

aumento da atividade da doença, bem como com fatores ligados ao tempo, tipo de tratamento e RCV (TALAMO *et al.*, 1997; WALKER; LITTLEJOHN, 2007).

2.3 USO DE GLICOCORTICOIDES NA ARTRITE REUMATOIDE E O RISCO CARDIOVASCULAR

Com o objetivo de melhora dos sintomas de forma rápida e eficaz dos sintomas dos pacientes com AR, vários tratamentos têm sido propostos, entre eles a corticoterapia. Sabe-se que a ação dos GCs na AR começa com a difusão do hormônio do plasma, chegando livre através dos lipídios da membrana celular (ARIAS DE LA ROSA *et al.*, 2018). A partir deste mecanismo, uma das características dos GCs é a ação sintomática rápida, sendo bastante associada com fármacos que atuam na remissão da doença, fazendo parte do tratamento de primeira escolha para a AR (NEGREI *et al.*, 2016). Esta ação se deve principalmente ao seu mecanismo de ação, que está relacionado à diminuição da ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência de várias células inflamatórias, entre elas linfócitos Th (LI WEI, 2004). Este efeito resulta em uma redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , Interferon gama (IFN- γ) e IL-17, o que explica seu efeito anti-inflamatório (VERHOEVEN *et al.*, 2016).

Apesar de doses elevadas de GCs estarem relacionados a um maior efeito, sabe-se que na AR doses baixas são eficazes (EL BAKRY *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2016). Desta forma e de modo geral, são indicadas pequenas doses, não superiores a 7,5 mg de prednisona por dia ou equivalente, nos primeiros 6 meses de tratamento de pacientes com AR (NEGREI *et al.*, 2016).

Durante alguns anos, a terapia com GCs foi utilizada com grande cautela nos portadores da doença, havendo orientação para que o uso deste medicamento fosse indicado apenas para tratamento em curto prazo (KIRWAN; GUNASEKERA, 2017; KIRWAN JR, 2009). Apesar das indicações, em torno de 25% dos indivíduos avaliados em um estudo realizado em pacientes com AR, em 1991, no Reino Unido estavam usando prednisolona regular (BUTTGEREIT *et al.*, 2004; KIRWAN; GUNASEKERA, 2017). Esses dados e resultados de alguns estudos investigativos, mas ainda não comprovados, sugeriram que os GCs poderiam suprimir a destruição das articulações mais efetivamente do que os sintomas (KIRWAN JR, 2009). A adição de 7,5 mg de prednisolona diariamente aos fármacos antirreumáticos conhecidos como drogas modificadoras da doença (DMARD), resultou em uma

resolução mais rápida dos sintomas em relação ao DMARD sozinho e levou à abolição da progressão da erosão radiográfica (KIRWAN JR, 2009). Alguns estudos retrospectivos demonstraram que há evidências de que os GCs administrados associados à terapia padrão podem reduzir substancialmente a taxa de progressão da erosão na AR (KIRWAN JR, 2009; UDACHKINA *et al.*, 2017).

O aumento da secreção do cortisol, mesmo em condições fisiológicas, está associado a vários fatores de risco para DCV, sendo que vários estudos propuseram que a síndrome de Cushing subclínica pode ser um importante fator de risco (RADHAKUTTY *et al.*, 2016). Os efeitos do uso de GCs associados ao RCV são bastante controversos, sendo que embora os GCs possam aumentar o RCV, estando ligados aos fatores de risco tradicionais, também pode reduzi-lo, diminuindo a inflamação sistêmica ou vascular (NEGREI *et al.*, 2016). Em situações específicas, como na arterite de células gigantes, a função endotelial foi prejudicada em indivíduos com doença ativa, no entanto, os GCs melhoraram a função endotelial após a supressão do processo inflamatório (DAVIS *et al.*, 2007).

Os efeitos indesejáveis deste tipo de tratamento na alteração da pressão arterial, RI, perfil lipídico, peso corporal, distribuição de gordura e proteínas de coagulação, pode aumentar significativamente o risco de DCV em pacientes com AR (HUNTER *et al.*, 2017). A literatura relaciona o desenvolvimento destes efeitos potencialmente nocivos com terapia com altas doses de GCs, no entanto, foi reconhecido que não há evidências consistentes ligando a terapia com baixas doses e DCV na população com AR (DAVIS *et al.*, 2007; HUNTER *et al.*, 2017).

Um estudo escocês publicado em 2004, abordando 400.000 pacientes que foram expostos à corticoterapia, avaliou o impacto de diferentes doses de CGs para o RCV. Este estudo concluiu que o RCV relativo em pacientes usuários de altas doses ($>7,5\text{mg}/\text{dia}$) de GCs foi aumentado 2,56 vezes, sugerindo que dose utilizada, duração e dose cumulativa de exposição podem ser importantes para este efeito (LI WEI, 2004).

Em outra pesquisa foram acompanhados, via registros médicos, 603 residentes adultos de Rochester, Minnesota com AR, entre 1955 e 1995 para avaliar influencia dos GCs. A exposição a esse tratamento foi definida de 3 maneiras: exposição cumulativa; uso recente (<3 meses) *versus* uso passado (> 3 meses); dose média diária ($<7,5\text{ mg / dia}$ ou $> 7,5\text{ mg / dia}$). Neste estudo, pacientes com FR negativo e exposição a GCs não apresentaram aumento do risco de eventos CV,

independentemente da dosagem ou tempo de uso, em comparação com o grupo de referência de pacientes com FR negativo que nunca foi exposto a GCs. Em contraste, pacientes com FR positivos e alta exposição cumulativa a GCs tiveram risco 3 vezes maior de eventos CV. Esses achados sugerem que GCs interagem com FR para modular a ocorrência de eventos CV em pacientes com AR. Os mecanismos subjacentes a essa interação são desconhecidos (DAVIS *et al.*, 2007).

Um estudo retrospectivo de revisão de prontuários publicado em 2010, avaliou 365 pacientes portadores de AR, dos quais 81,3% eram usuários de GCs. Foi detectado IAM em 13,1% dos usuários de GCs e em 1,5% dos não usuários, sendo que os pacientes foram divididos conforme dose e duração do tratamento. Pacientes com AR tratados com baixas doses de GCs (<7,5 mg/dia), comparados com pacientes nunca tratados com GCs mostraram uma maior prevalência de IAM. A alta prevalência desta complicação CV em pacientes com AR sugere que uma identificação mais precisa dos fatores de risco e medidas de prevenção devem ser adotadas quando o tratamento por longo prazo é necessário (MAZZANTINI *et al.*, 2010).

Em 2013 foi publicado um estudo de coorte, de base populacional de 8384 casos de AR incidentes entre os anos de 1997 e 2006, sendo que a exposição primária foi o uso de GCs incidente. Foi avaliado o tratamento como quatro variáveis alternativas dependentes do tempo (uso atual, dose atual, dose cumulativa e duração cumulativa), ajuste para demografia, comorbidades, uso de drogas cardiovasculares, propensão à doença e características da AR. Foram identificados 298 novos casos de IAM, sendo que os modelos multivariáveis mostraram que o uso atual de GCs foi associado com risco aumentado de 68% desta complicação. O estudo concluiu que a corticoterapia está associada a um risco aumentado de IAM na AR, sugerindo um efeito duplo de risco de DCV, um efeito imediato mediado pela dosagem atual e outro de longa exposição cumulativa (AVIÑA-ZUBIETA *et al.*, 2013).

Em análise publicada em 2014 foram avaliados 779 pacientes com AR com um total de 7.203 pessoas/ano, das quais 237 deles morreram neste período, produzindo uma taxa de mortalidade de 3,2%. Um total de 393 pacientes (50%) estavam recebendo GCs no início do estudo. Este estudo sugere que doses diárias de prednisona de 7,5 mg ou menores em pacientes com AR podem ser seguras em relação ao do risco de mortalidade por DCV, mas que doses mais elevadas estão

associadas a um risco progressivamente maior de mortalidade. Da mesma forma, uma dose cumulativa de prednisona de 40 g foi associada a um risco de mortalidade semelhante aquele dos pacientes não expostos, no entanto, acima deste limiar as taxas de mortalidade aumentaram. Comparado aos pacientes que não estavam recebendo corticosteroides, o limiar mínimo diário de dose de prednisona associado a um aumento na mortalidade por causas CV foi de 8 a 15 mg (DEL RINCÓN *et al.*, 2014).

Apesar de várias pesquisas tratarem de forma isolada o uso de GCs na AR, bem como o seu uso e o RCV, ainda faltam dados relativos a essa associação de tratamento na doença e a relação direta ou indireta com as doenças cardiovasculares e marcadores preditivos deste risco. Desta forma observa-se a importância do presente estudo na tentativa de uma maior elucidação.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer possível relação entre o tratamento com GCs, RCV e níveis de mieloperoxidase nos pacientes com AR acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a presença e a frequência de fatores de risco tradicionais para DCV na população estudada.
- Mensurar possíveis biomarcadores para RCV em indivíduos com ou sem tratamento com corticosteroides.
- Estabelecer relação entre depressão, qualidade de vida e estado funcional de indivíduos portadores de AR e o tratamento com GCs.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO e ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo transversal unicêntrico. Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPG de número 1.879.373 vinculado à Plataforma Brasil (anexo A).

4.2 AMOSTRA E LOCAL DE ESTUDO

Foram selecionados no período de abril de 2017 a junho de 2019, 59 pacientes com AR, definida segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ALETAKA *et al.*, 2010), que foram atendidos na rotina do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURG), no município de Ponta Grossa - PR. Os participantes foram encaminhados ao Laboratório Universitário de Análises Clínicas (LUAC) da Universidade Estadual de Ponta Grossa para coleta de sangue e posterior realização dos exames laboratoriais.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO e EXCLUSÃO

Todos os pacientes que compareceram as consultas no ambulatório de reumatologia foram submetidos à avaliação clínica e de seus prontuários. Aqueles classificados como portadores de AR, conforme os critérios do ACR/EULAR de 2010, que aceitaram participar e assinaram o TCLE foram incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes gestantes e aqueles que não puderam comparecer a coleta de sangue no laboratório. Não participaram do estudo pacientes com neoplasias, outras doenças autoimunes reumatológicas, assim como indivíduos que apresentassem no momento do atendimento algum processo infeccioso.

4.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Dos 59 pacientes participantes do estudo, formaram-se dois grupos experimentais considerando a presença ou não de tratamento com GCs. Deste modo, o grupo com GCs foi formado por 39 pacientes, enquanto o grupo sem GCs foi formado por 20 pacientes

4.5 AVALIAÇÕES CLÍNICAS

Os voluntários foram submetidos à avaliação clínica e a um exame físico completo, que incluiu contagem de articulações edemaciadas e dolorosas. Foram obtidas informações, por meio de entrevista e revisão dos prontuários. Foi avaliado e o histórico de cada paciente em aspectos relacionadas à doença, tais como manifestações clínicas (incluindo articulares, extra-articulares, comorbidades e fatores de risco para DAC), dados laboratoriais prévios e tratamentos prescritos (atuais e prévios), além de critérios diagnósticos utilizados.

Foram avaliados, sob a forma de entrevistas e análise de prontuários: idade, gênero, tabagismo, medicações de uso atual e prévio, presença de outras doenças autoimunes, bem como histórico de doenças crônicas, como DM, HAS e doença cardiovascular.

Foi determinada a pressão arterial sistêmica dos pacientes, em posição sentada, após pelo menos cinco minutos de descanso. Foram feitas duas a três medidas para cada indivíduo e, para fins de análises, foi utilizada a média da PAS e PAD. Os pacientes foram pesados e medidos em balança mecânica e com régua antropométrica, sem os sapatos, para o cálculo do índice de massa corporal. Foi realizada também a medida das dimensões de cintura e quadril, para cálculo da relação cintura/quadril.

A atividade da AR foi avaliada pelo cálculo do índice *Disease Activity Score* em 28 articulações (DAS28). Para esse cálculo, foram utilizadas as variáveis: contagem de 28 articulações (lado direito e esquerdo: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais das mãos e joelhos) quanto à presença de dor e edema, PCR-us e escala visual analógica de saúde geral / atividade global da doença avaliada pelo paciente, cujos valores variam de zero a cem. Para o cálculo utiliza-se a seguinte fórmula:

$$\text{DAS 28-PCR} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{ARTDOL})} + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{ARTEDEM})} + 0,36 \cdot \log(\text{PCR} + 1) + 0,014 \cdot \text{EVA} + 0,96$$

ARTDOL: contagem de articulações dolorosas em 28 articulações, ARTEDEM: contagem de articulações edemaciadas em 28 articulações e EVA: pontuação na escala visual analógica relatada pelo paciente sobre sua avaliação

global de saúde, em uma escala de 0–100. Os pacientes foram classificados de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2 Classificação do paciente quanto à intensidade/atividade da AR segundo a DAS28

DAS28	Classificação
< 2,6	Remissão (doença inativa)
$\leq 2,6$ a $\leq 3,2$	Atividade leve
$3,2 \leq \leq 5,1$	Atividade moderada
> 5,1	Atividade elevada

Fonte: Modificada de VAN DER HEIJDE *et al.*, 1990.

4.6 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

Os pacientes foram orientados, no momento da entrevista para encaminharem-se posteriormente ao Laboratório Universitário de Análises Clínicas da UEPG (LUAC) para realizarem coleta de sangue.

Coleta de Sangue e Análises Bioquímicas Plasmáticas: A coleta de sangue foi realizada por meio de punção venosa com paciente em jejum de 12 horas. Foram coletados aproximadamente 10mL de sangue de cada paciente, sendo as amostras transferidas para diferentes tubos para realização das análises: tubo 1 - contendo anticoagulante EDTA K⁺ utilizado para realização de hemoglobina glicada fração A_{1c} (HBA_{1c}); tubo 2 - contendo anticoagulante fluoreto de sódio, usada para centrifugação e separação do plasma separado, para dosagem de glicose sérica conforme procedimento padrão da rotina de trabalho do LUAC e tubo 3 - contendo gel separador, sendo posteriormente centrifugadas (10 minutos/300 rpm) e o soro separado para realização de diferentes testes.

A dosagem de PCR-us foi realizada pelo método imunoturbidimétrico ultrasensível– Wiener® e a dosagem de FR foi realizada por técnica semi-quantitativa pelo método de aglutinação em látex Wiener®. As dosagens de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, glicose foram executados pelo método enzimático no equipamento CT300i Wiener®. As dosagens de insulina, troponina, CKMB-massa e homocisteína foram realizadas por eletroquimioluminescência no equipamento COBAS e411® 5ª geração. A dosagem

de HBA_{1c} foi realizada pela metodologia de HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) no equipamento D-10® Biorad.

Parte da amostra de soro de cada paciente foi separada em alíquotas de 300 µl em microtubos, sendo na sequência foram levadas ao freezer com temperatura de -80°C, para posterior dosagem de mieloperoxidase; IL-1 β, IL-6 e TNF-α.

As dosagens de IL-1β e IL-6 foram realizadas pela metodologia de enzaimunoensaio (ELISA), utilizando reativos da marca Immuno Tools®, seguindo orientações do fabricante. Para dosagem do TNF-α foi utilizado reativo da marca Sigma-Aldrich® pela metodologia ELISA, seguindo orientações do fabricante. Para a avaliação dos níveis mieloperoxidase foram utilizados reativos da marca Immunology Consultants Laboratory, Inc®, pela metodologia ELISA, seguindo orientações do fabricante. A leitura das absorbâncias destes testes foi realizada em leitor de microplacas Synergy H1 com controle e software de leitura dos dados BioTek's Gen5® (BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vermont, EUA).

4.7 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Foi aplicado aos dados dos pacientes o cálculo para avaliação do risco cardíaco, segundo o 2013 *American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA), Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*, utilizando a calculadora *Heart Risk Calculator*, levando em conta: gênero, idade, tabagismo, etnia, diabetes, valores de colesterol total e colesterol HDL em mg/dL, PAS e PAD (mm Hg) e uso de terapia anti-hipertensiva.

4.8 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA

Para o cálculo do índice HOMA-IR foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{glicose (nmol/L)} \times \text{insulina (}\mu\text{g/ mL)}] / 22,5$$

Para o cálculo do TyG-index foi utilizada a fórmula:

$$\text{TYG-index} = \text{Ln}[\text{triglicerídeos de jejum (mg/dL)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$$

4.9 AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO, ESTADO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA

Para avaliação do nível de depressão, do estado funcional e qualidade de vida foram aplicados os seguintes questionários:

a) Para avaliação do estado de depressão foi utilizado o BDI (ANEXO B). O instrumento possui 21 itens. Para cada um deles há quatro (com escore variando de 0 a 3) afirmativas de resposta (com exceção dos itens 16 e 18, em que existem sete afirmativas, sem, contudo, variar o escore). O escore total é resultado da soma dos itens individuais, podendo alcançar o máximo de 63 pontos. A pontuação final é classificada em níveis mínimo, leve, moderado e grave, indicando assim a intensidade da depressão. É uma escala dicotômica que mede a dimensão do pessimismo ou da extensão das atitudes negativas frente ao futuro (BECK *et al.*, 1961; BECK; STEER; BECK; NEWMAN, 1993).

b) Para avaliação do estado funcional foi utilizado o questionário HAQ (ANEXO C), que avalia o grau de dificuldade para executar tarefas diárias com respostas que vão de “nenhuma dificuldade = 0” até “incapaz de fazê-lo = 3”. A pontuação final é a média da maior pontuação das oito categorias

c) Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o questionário SF 36 (ANEXO D) que relaciona tanto os aspectos negativos da saúde, como os aspectos positivos. Consiste em oito domínios ou dimensões (Capacidade funcional, Limitação física, Dor, Estado Geral de saúde, Vitalidade, Aspectos sociais, Limitação emocional, Saúde mental) cujos itens determinam uma escala de 0 a 100, em que zero é considerado o pior e 100 o melhor estado.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos resultados foi realizada com os testes t de Student para amostras não pareadas e Teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O modelo não-paramétrico foi utilizado apenas para as variáveis que mesmo após transformação (logarítmica) não apresentaram distribuição normal (Teste de Kolmogorov Smirnov, $p < 0,05$). O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha = 0,05$). Todos os cálculos foram realizados com o pacote estatístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Science*) versão 21.0 (SPSS Inc Chigaco Illinois USA).

Foi construído um modelo preditivo para o risco cardiovascular por meio de uma regressão logística que incluiu as seguintes variáveis preditoras: dose de GCs, tempo de uso de GCs, mieloperoxidase e PCR-us. Após análise de normalidade realizada com o teste de Komogorov-Smirnov, as variáveis não apresentaram distribuição normal ($p < 0,0001$), sendo assim, foram dicotomizadas de acordo com os valores de referência. Dose de glicocorticoide: $\leq 7,5$ mg/dia de prednisona (seguro) e $> 7,5$ mg/dia (risco cardiovascular); Tempo de uso do glicocorticoide: ≤ 3 meses (seguro) e > 3 meses (risco cardiovascular); Mieloperoxidase: ≤ 350 ng/mL (normal) e > 350 ng/mL (elevado) e PCR: $\leq 0,3$ mg/dL (baixo/médio risco) e $> 0,3$ mg/dL (alto risco). A variável dependente RCV foi também dicotomizada: baixo risco ($< 7,5$) e alto risco ($> 7,5$). São apresentados os valores da razão de chances (*Odds Ratio* (OR)) com intervalo de confiança em 95%. Para o modelo estatístico as relações foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

A equação da regressão logística^(a) foi:

$$^{(a)} \text{Logit } (p_i) = \beta_0 + \beta_1.X_{1,i} + \dots + \beta_k.X_{k,i}$$

A probabilidade para a variável binária dependente, considerando as variáveis preditoras foi (equação^(b)):

$$^{(b)} p = \frac{1}{1 + \exp - (\beta_0 + \beta_1.X_{1,i} + \dots + \beta_k.X_{k,i})}$$

Onde:

Logit (p_i) é a função logística linear

β_0 é a constante

β é o coeficiente angular

x_1 é a variável preditora

p é a probabilidade

$\exp$ é a base do logaritmo neperiano.

Todos os cálculos foram realizados com o programa IBM®-SPSS® version 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Mac OS®. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 59 pacientes com o diagnóstico de AR, dos quais 51 eram mulheres e 8 eram homens. Os pacientes foram categorizados quanto ao uso de GCs e fatores de RCV, como tabagismo, DM e HA foram avaliados. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, quando estas variáveis foram avaliadas. Os resultados obtidos estão expressos na tabela 3.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes com artrite reumatoide de acordo com a terapia com glicocorticoides. Sem uso de glicocorticoides (GCs) e com uso de glicocorticoides (GCs).

Variáveis	Sem GCs (n= 20)	Com GCs (n= 39)	Valor de p
Idade (anos)†	53,6 ± 12,5	52,2 ± 11,2	0,660 ^{ns}
Gênero (%)*			
Feminino	17 (85)	34 (87)	0,817 ^{ns}
Masculino	3 (15)	5 (13)	
Tabagismo (%)*			
Não	16 (80)	26 (67)	0,284 ^{ns}
Sim	4 (20)	13 (33)	
Hipertensão (%)*			
Não	11 (55)	28 (72)	0,197 ^{ns}
Sim	9 (45)	11 (28)	
Diabetes (%)*			
Não	15 (75)	35 (90)	0,136 ^{ns}
Sim	5 (25)	4 (10)	

†Teste t de student para amostras não pareadas

*Teste χ^2

^{ns} diferença não significativa ($p \geq 0,05$)

Fonte: A autora

Quando comparado o perfil antropométrico e metabólico de pacientes com e sem uso de Gcs, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos em relação ao IMC, relação cintura quadril, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos, homocisteína, troponina, HBA1c, insulina, HOMA-IR, TyG índice, CKMB-massa, PA sistólica, PA diastólica, FR, DAS28-PCR, IL-1 β , TNF- α , IL-6 e mieloperoxidase, contudo a média de glicemia foi maior nos pacientes que não faziam o uso de corticoides, sendo esse resultado estatisticamente significativo ($p= 0,012$). Os resultados obtidos são apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Dados antropométricos e metabólicos comparativos entre usuários e não usuários de glicocorticoides. Média $\pm$ SD e Mediana (intervalo interquartilico).

Variáveis	Sem GCs (n= 20)	Com GCs (n= 39)	Valor de p
IMC (kg/m ²) [†]	28,9 $\pm$ 5,1 27,4 (24,1 – 32,6)	26,7 $\pm$ 7,1 25,0 (21,6 – 29,3)	0,230 ^{ns}
Relação cintura quadril [†]	0,9 $\pm$ 0,1 [#] 0,9 (0,9 – 1,0)	0,9 $\pm$ 0,1 ^{###} 0,9 (0,8 – 1,0)	0,521 ^{ns}
Colesterol Total (mg/dL) [†]	189,0 $\pm$ 48,9 181,0 (148,5 – 238,3)	203,6 $\pm$ 46,3 216,0 (183,0 – 234,0)	0,267 ^{ns}
Colesterol HDL (mg/dL)*	52,2 $\pm$ 13,7 51,5 (40,4 – 62,0)	54,8 $\pm$ 15,3 54,0 (45,5 – 59,0)	0,530 ^{ns}
Colesterol LDL (mg/dL) [†]	111,6 $\pm$ 40,2 93,8 (79,8 – 153,4)	124,5 $\pm$ 38,0 126,0 (106,0 – 149,0)	0,230 ^{ns}
Triglicerídeos (mg/dL) [†]	126,4 $\pm$ 63,9 105,5 (82,0 – 172,5)	129,4 $\pm$ 55,7 116,0 (90,0 – 116,4)	0,855 ^{ns}
Glicemia (mg/dL)*	122,6 $\pm$ 56,0 103,5 (87,5 – 122,0)	99,0 $\pm$ 40,4 90,0 (83,0 – 98,0)	0,012 ^s
Homocisteína (μMOL/L) [†]	12,2 $\pm$ 4,6 12,4 (8,6 – 15,8)	11,8 $\pm$ 4,1 11,3 (8,2 – 14,6)	0,710 ^{ns}
Troponina (ng/L)*	6,9 $\pm$ 6,1 5,0 (3,0 – 7,8)	6,0 $\pm$ 3,9 5,0 (3,0 – 7,0)	0,534 ^{ns}
PCR-us (mg/dL)*	9,6 $\pm$ 15,0 4,2 (1,3 – 12,4)	9,7 $\pm$ 13,2 3,6 (1,6 – 11,2)	0,985 ^{ns}
HBA1C (%)*	6,3 $\pm$ 1,9 5,8 (5,0 – 6,4)	5,8 $\pm$ 1,1 5,6 (5,2 – 6,1)	0,271 ^{ns}
Insulina (μUI/mL)*	16,6 $\pm$ 13,2 11,0 (6,2 – 23,0)	15,0 $\pm$ 10,5 11,0 (8,0 – 22,0)	0,604 ^{ns}
HOMA-IR*	6,0 $\pm$ 7,8 3,3 (1,5 – 7,6)	3,6 $\pm$ 3,0 2,6 (1,7 – 4,5)	0,197 ^{ns}
TyG-index [†]	4,8 $\pm$ 0,4 4,7 (4,5 – 5,0)	4,7 $\pm$ 0,3 4,6 (4,5 – 4,9)	0,441 ^{ns}
CKMB- massa*	2,7 $\pm$ 3,2 1,5 (1,0 – 3,0)	2,1 $\pm$ 1,5 2,0 (1,0 – 2,0)	0,434 ^{ns}
PAS (mm Hg) [†]	132,5 $\pm$ 20,0 130,0 (120,0 – 147,5)	127,3 $\pm$ 17,5 130,0 (110,0 – 140,0)	0,304 ^{ns}
PAD Diastólica (mm Hg) [†]	74,0 $\pm$ 8,2 70,0 (70,0 – 80,0)	74,6 $\pm$ 9,9 80,0 (70,0 – 80,0)	0,805 ^{ns}
FR (UI/mL)*	96,8 $\pm$ 153,6 32,0 (4,0 – 112,0)	297,9 $\pm$ 561,5 64,0 (8,0 – 256,0)	0,250 ^{ns}
DAS 28-PCR [†]	4,1 $\pm$ 1,4 ^{##} 3,7 (3,2 – 5,1)	4,4 $\pm$ 1,5 ^{##} 4,3 (3,2 – 5,4)	0,372 ^{ns}
IL-1β* (pg/mL)	7,4 $\pm$ 1,4 7,0 (6,4 – 8,6)	11,1 $\pm$ 10,8 8,4 (6,0 – 10,6)	0,290 ^{ns}
TNF-α* (pg/mL)	52,3 $\pm$ 23,4 42,8 (41,6 – 57,7)	71,6 $\pm$ 57,6 50,2 (37,2 – 97,0)	0,608 ^{ns}
IL-6 [†] (ng/mL)	67,9 $\pm$ 67,6 55,4 (12,5 – 113,7)	94,6 $\pm$ 107,3 37,6 (7,1 – 185,5)	0,248 ^{ns}
Mieloperoxidase [†] (ng/mL)	198,1 $\pm$ 100,6 164,5 (114,6 – 271,7)	200,0 $\pm$ 124,4 139,6 (115,3 – 262,0)	0,954 ^{ns}

[†]Teste t de student para amostras não pareadas
^{*}Teste de Mann-Whitney
[#]1 voluntário excluído
^{##}2 voluntários excluídos
^{ns} diferença não significativa (p $\geq$ 0,05)
^s diferença significativa (p<0,05)
^{###} 3 voluntários excluídos

Fonte: A autora

Em relação à avaliação do risco cardiovascular, utilizando o ACC/ AHA, *Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults*, quando utilizamos quatro preditores (dose de glicocorticoides, tempo de uso de GCss, mieloperoxidase e PCR-us), considerados em conjunto, estes foram responsáveis por predizer o RCV de forma significativa ($n=59$, $\chi^2 = 12,36$, $p=0,015$).

A análise de regressão logística após o ajuste mostrou uma relação significativa com a variável preditora mieloperoxidase (Razão de chances = 10,0 IC 95% = 1,14 – 87,2; $p=0,037$), esses resultados e o RCV estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5. Efeito das variáveis explicativas para predizer a probabilidade do risco cardiovascular obtida por regressão logística.

Variáveis	β	E.P.	Wald	gl	p	Razão de Chances	C.I. 95%	
							Inferior	Superior
Dose de glicocorticoide	0,60	0,68	0,76	1	0,382	1,82	0,48	6,93
Tempo de glicocorticoide	0,82	0,71	1,33	1	0,249	2,27	0,56	9,12
Mieloperoxidase	2,30	1,11	4,34	1	0,037*	10,00	1,14	87,21
PCR	0,80	0,80	1,01	1	0,315	2,23	0,47	10,57
Constante	-3,71	1,20	9,59	--	0,115	0,002	---	---

E.P. erro padrão

GL graus de liberdade

* diferença significativa ($p<0,05$)

Fonte: A autora

Em relação à avaliação da depressão, estado funcional e qualidade de vida dos pacientes com AR, quando comparados os grupos que não fazem uso de GCs e e os que fazem uso desta terapia, somente foi observada diferença significativa no questionário SF36, no domínio relacionado aos aspectos físicos ($p=0,004$), conforme observado na tabela 6.

Tabela 6. Média $\pm$ DP do Inventário de Depressão de Beck (BDI), Estado funcional (*Health Assessment Questionnaire* - HAQ) e qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36) em indivíduos com artrite reumatoide com uso ou não de glicocorticoides no tratamento da doença.

Variáveis	Pacientes com Artrite Reumatoide (%) [#]		Valor de p
	Sem GCs n = 18 (33)	Com GCs n = 37 (67)	
BDI [†]	17,4 $\pm$ 11,2	17,6 $\pm$ 10,9	0,962 ^{ns}
HAQ [†]	1,22 $\pm$ 0,77	1,37 $\pm$ 0,81	0,527 ^{ns}
SF-36			
Capacidade funcional [‡]	38,1 $\pm$ 25,0	36,9 $\pm$ 26,9	0,836 ^{ns}
Aspectos físicos [‡]	34,7 $\pm$ 31,1	15,5 $\pm$ 31,9	0,004 ^s
Dor [‡]	41,2 $\pm$ 19,3	34,9 $\pm$ 22,1	0,147 ^{ns}
Estado geral de saúde [†]	50,1 $\pm$ 22,3	47,5 $\pm$ 24,1	0,699 ^{ns}
Vitalidade [†]	48,3 $\pm$ 21,9	43,0 $\pm$ 23,3	0,418 ^{ns}
Aspectos sociais [†]	59,7 $\pm$ 24,4	55,1 $\pm$ 29,7	0,567 ^{ns}
Aspectos emocionais [‡]	50,0 $\pm$ 46,1	32,4 $\pm$ 38,1	0,182 ^{ns}
Saúde mental [†]	58,2 $\pm$ 21,3	53,1 $\pm$ 25,0	0,466 ^{ns}
SF-total [†]	47,5 $\pm$ 19,9	39,8 $\pm$ 19,9	0,183 ^{ns}

[#]4 voluntários não preencheram os instrumentos e foram excluídos da análise

[†]Teste t amostras não pareadas

[‡]Teste de Mann-Whitney

^{ns} não significativo ($p \geq 0,05$)

^s significativo ($p < 0,05$)

Fonte: A autora

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrado um perfil de pacientes com um percentual de mulheres de 86% do total dos pacientes com AR. Proporcionalmente encontramos 6,8 mulheres para cada homem. Esta proporção difere um pouco daquela encontrada na média da população mundial, que varia de 2 a 4 mulheres para cada homem, sendo que alguns estudos demonstram que as mulheres apresentam a forma mais grave da doença (CATRINA *et al.*, 2017; MCINNIS; SCHETT, 2011). No entanto, um estudo realizado em pacientes paquistaneses mostra resultados semelhantes ao nosso, onde a maioria dos pacientes observados era do sexo feminino, com proporção média 81,6%. Desta forma, é possível que existam variações na prevalência da doença, no que diz respeito ao gênero, em função de questões sociodemográficas e características étnicas (NAQVI; HASSALI; AFTAB, 2019).

Em relação à faixa etária dos pacientes, a média entre os dois grupos foi de aproximadamente 53 anos. Evidências destacam que o segmento da população com AR em todo o mundo é de pacientes de meia-idade, corroborando com a presente pesquisa (NAQVI; HASSALI; AFTAB, 2019).

Dos pacientes estudados, 66% faziam uso de GCs. Nossos achados assemelham-se aos de outras pesquisas, como realizada por Rho (2009), onde a corticoterapia estava presente em 54,4% dos pacientes com AR e também outro estudo realizado por Black *et al.* (2017), que aponta um percentual de 76% de usuários de GCs entre os indivíduos. A alta prevalência na utilização de GCs deve-se, em parte, a sua característica de efeitos sintomáticos rápidos e, se associados a drogas com atividade remitante à doença, também previnem danos estruturais na AR inicial (NEGREI *et al.*, 2016).

Em entrevista, 29% dos pacientes relataram ser tabagistas, sendo que um percentual maior foi encontrado entre o grupo que faz uso de GCs (33%). Um estudo realizado por Gianfrancesco *et al.* (2019) encontrou um percentual de tabagistas entre os pacientes estudados de 11%, o que demonstra uma prevalência bastante menor quando comparado aos resultados do presente trabalho. Em estudo realizado no nordeste do Brasil a prevalência de fumantes na população analisada foi de 44% (DE OLIVEIRA *et al.*, 2016). Essas diferenças nos índices de prevalência de tabagismo podem estar relacionadas às características regionais, que levam a

particularidades habituais. Nota-se que em países orientais esse índice é bastante inferior àquele encontrado na pesquisa atual, no entanto quando comparamos estes resultados com regiões distintas no Brasil esse índice apresenta-se inferior, sugerindo que essa possibilidade pode estar correta. Esses dados são de grande relevância, sendo que o tabagismo é considerado um dos mais fortes fatores de risco ambientais para o desenvolvimento da AR (SUGIYAMA *et al.*, 2010). Estudos demonstram que as chances de desenvolver AR para fumantes foi quase 2 vezes em comparação com não fumantes, no entanto a relação entre tabagismo e resultados de AR é menos clara (GIANFRANCESCO *et al.*, 2019; WOLFE, 2000).

No presente estudo foi encontrada uma prevalência de 15% de pacientes com AR portadores de DM. Quando este percentual é avaliado separadamente conforme o uso de GCs, foi observado que 10% dos indivíduos que fazem uso de GCs são diabéticos, enquanto essa proporção aumenta para 25% entre os indivíduos que não fazem corticoterapia. Em um estudo realizado no Japão a prevalência de indivíduos com DM entre portadores da doença foi de 9,3% (MOCHIZUKI *et al.*, 2019), enquanto em outro estudo realizado por Shin *et al.* (2019) mostrou um percentual de 7% de diabéticos entre os pacientes. No âmbito nacional um estudo avaliou indivíduos atendidos em um hospital da região nordeste, onde foram encontrados 12,7% de diabéticos entre os indivíduos com AR (DE OLIVEIRA *et al.*, 2016), enquanto um estudo realizado na região sul do Brasil mostra prevalência de 11,5% de DM entre os indivíduos com AR (GOMES *et al.*, 2017).

Estimativas globais indicam que 8,3% de pessoas vivem com DM, sendo que, ainda acredita-se que aproximadamente 50,0% dos diabéticos desconhecem que têm a doença (FLOR; CAMPOS, 2017). Uma revisão sistemática realizada em 2014 sobre fatores de RCV para IAM em pacientes com AR mostrou que pessoas diabéticas são 1,9 vezes mais propensas quando comparadas com aos pacientes não diabéticos a esse agravo (BAGHDADI *et al.*, 2015). Pacientes com DM tipo 1 têm um risco muito elevado de desenvolver AR, e pacientes com doença reumatológica, de modo geral, apresentam taxas excessivas de DM tipo 2 (PILLA *et al.*, 2016). As discrepâncias entre prevalências em vários estudos e regiões mostram que, possivelmente, além de a AR ser fator predisponente para o desenvolvimento de DM existam também características de etnias e fatores ambientais que colaboram para tais resultados (RAJPUT; DANGI; SINGH, 2017).

No que diz respeito ao fato de os pacientes com AR que não fazem corticoterapia terem prevalência maior de DM em relação àqueles que usam GCs, pode haver relação com o fato de que o efeito predominante deste tratamento em pacientes diabéticos é induzir hiperglicemia, particularmente no período pós-prandial (PEREZ *et al.*, 2014; PILLA *et al.*, 2016). Desta forma uma possível contraindicação para a introdução deste tipo de terapia em pacientes com AR seria o diagnóstico prévio de DM (PILLA *et al.*, 2016), levando à mudança na conduta terapêutica.

Foi encontrado entre os indivíduos com AR, 34% de hipertensos no presente estudo. Quando os resultados são apresentados separadamente em relação ao uso de GCs, a prevalência entre os indivíduos com corticoterapia é de 28%, enquanto este percentual sobe para 45% entre aqueles que não fazem uso desta terapia. Em pesquisas realizadas no sul do Brasil a prevalência foi de 44,6% de hipertensos entre pacientes com AR (GOMES *et al.*, 2017) e de 56,3% na região nordeste (DE OLIVEIRA *et al.*, 2016). Esta variação percentual entre as diferentes regiões pode estar relacionada a fatores ambientais e étnicos, mas não à AR propriamente dita (BARTOLONI; ALUNNO; GERLI, 2018). A prevalência global de hipertensão em pacientes com AR é alta, mas varia amplamente de 4 a 73% entre os estudos, o que é explicado por grandes variações no tamanho das amostras, definição de hipertensão e população do estudo. Ainda não está claro se há maior prevalência de hipertensão na população com AR do que na população geral, podendo ter relação com estilo de vida e a prática de exercícios físicos (LAUPER; GABAY, 2017; PANOULAS *et al.*, 2007). A hipertensão causada pelo uso de GCs exógenos ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes. Nos rins a corticoterapia é capaz de intensificar o transporte transepitelial de sódio na presença de inibição enzimática. A reabsorção tubular proximal do sódio pode estar indiretamente aumentada após a exposição crônica aos GCs. Esta terapia aumenta também a expressão do trifosfato de adenosina Na^+ , K^+ no lado basolateral da membrana e do trocador Na^+ - H^+ no lado apical da membrana das células epiteliais (DAVIS *et al.*, 2007; DEL RINCÓN *et al.* 2014). No tecido vascular os GCs exógenos aumentam a resposta aos agentes vasoconstritores, tendo efeitos indiretos, regulando para cima (*up regulation*) a expressão dos receptores a muitos dos vasoconstritores e regulando para baixo (*down regulation*) os efeitos dos potenciais agentes vasodilatadores. Assim, os GCs têm capacidade para alterar tanto o volume circulante quanto a resistência vascular.

O controle da hipertensão em pacientes que fazem uso de tais substâncias pode ser feito pelo ajuste da dose ou pelo uso de doses diferentes da medicação em dias alternados. O uso crônico de doses baixas por períodos longos de tempo não parecem desencadear a hipertensão arterial (LAUPER; GABAY, 2017)

Outra questão a ser observada é a diferença percentual entre os grupos em função do tratamento, pois este pode ser um critério de escolha para o tipo de terapia a ser utilizada, evitando, por exemplo, a utilização de GCs em pacientes com hipertensão moderada ou grave (WEBER *et al.*, 2014).

Quando comparados os grupos que fazem uso ou não de GCs em relação aos dados antropométricos e metabólicos não foram observadas diferenças significativas para os índices avaliados, com exceção da glicemia de jejum. No presente estudo a média da glicemia dos pacientes que não faziam uso de GCs foi maior quando comparados àqueles que faziam uso desta terapia. Esses dados podem ser conflitantes, pois se sabe que o uso de GCs pode causar hiperinsulinemia, RI e um efeito inibitório nas funções das células beta, o que pode levar ao desenvolvimento de DM (CANSU *et al.*, 2019; MILLS; DEVENDRA, 2015). No entanto, esses efeitos indesejáveis do uso de GCs podem ser dependentes da dose e do tempo de uso. Alguns estudos também apontam que a RI provocada pelo processo inflamatório da AR é melhorada com baixos níveis de GCs à medida que a inflamação é resolvida, enquanto a terapia de dose moderada a alta pode levar à hiperglicemia e à DM evidente (CANSU *et al.*, 2019; KWON; HERMAYER; HERMAYER, 2013; SUH; PARK, 2017).

Outro fator a ser levado em conta é que concentrações de glicose em jejum são comumente normais em pacientes com hiperglicemia induzida por GCs. No entanto, é geralmente aceito que os GCs causam um aumento nas concentrações de glicose pós-prandiais (GULLIFORD; CHARLTON; LATINOVIC, 2006; LILLEGRAVEN *et al.*, 2019). Outra questão a ser avaliada é sobre o início da hiperglicemia e qual é a melhor hora do dia para se dosar as concentrações de glicose no sangue para o tratamento precoce apropriado em pacientes que fazem tratamento com esteroides de dose moderada ou alta pela primeira vez. Em geral, acredita-se que os GCs causem hiperglicemia após as refeições, não havendo consenso sobre o tempo ideal de triagem para hiperglicemia induzida por esse tipo

de terapia (CANSU *et al.*, 2019). Em um estudo de coorte realizado com pacientes em uso de prednisolona para doença pulmonar obstrutiva crônica, as concentrações de glicose pós-prandial após o almoço e jantar, medidas usando um sistema contínuo de monitoramento da glicemia, previram melhor a ocorrência de hiperglicemia (BURT *et al.*, 2011). Apenas a medição de glicemia de jejum para o diagnóstico de DM pode não detectar a hiperglicemia induzida por GCs e a DM induzida pela terapia esteroideal. Pelo contrário, a hiperglicemia pós-prandial realizada após o almoço proporciona a melhor precisão diagnóstica. A glicose pré-prandial antes do jantar tem a menor sensibilidade, apesar de sua conveniência (KWON; HERMAYER; HERMAYER, 2013; SUH; PARK, 2017).

Além disso, pacientes com alto risco de DM sem diagnóstico estabelecido, alguns autores defendem a medição das concentrações de glicose capilar pós-refeição 2 horas após o almoço, uma ou duas vezes por semana (CANSU *et al.*, 2019; MILLS; DEVENDRA, 2015). Desta forma, como no presente estudo a glicemia avaliada foi a de jejum, é possível que eventuais valores mais elevados não tenham sido detectados por tal motivo.

Sabe-se também que o metabolismo da glicose é frequentemente prejudicado em pacientes com AR ativa e precoce, provavelmente, pelo menos em parte, relacionado à inflamação. Desta forma o tratamento em curto prazo com altas doses de prednisona não deterioraria ainda mais o controle glicêmico, como determinado no estado de jejum e após uma carga oral de glicose, em alguns pacientes. Estudos mostram que pode haver grande variabilidade entre os indivíduos, podendo alguns apresentar melhora e outros mostrarem deterioração na tolerância à glicose (DEN UYL *et al.*, 2012). O uso de GCs por pacientes com condições inflamatórias crônicas pode melhorar a tolerância à glicose via efeitos anti-inflamatórios e modificadores da doença, como tem sido demonstrado em vários estudos de curto prazo (CANSU *et al.*, 2019; DEN UYL *et al.*, 2012).

Apesar das várias hipóteses levantadas e que podem ter relação com a diferença na glicemia entre os grupos, deverá ser levado em conta que a prevalência de indivíduos previamente diagnosticados com DM no grupo que não usava GCs (25%) era superior àquela encontrada no grupo que faz uso deste tratamento (10%).

Apesar de não ter mostrado diferença significativa, esse pode ser um fator contribuinte para as diferenças nos valores de glicemias entre os grupos.

Em relação ao escore de RCV, ACC/AHA, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à utilização ou não de GCs, quando avaliado de forma isolada. No entanto, após ajuste, quando as variáveis “dose de GCs”, “tempo de uso de GCs”, “dosagem de PCR-us” e “mieloperoxidase” foram avaliadas em conjunto, foi observada que de forma significativa, elas podem ser preditoras de RCV, quando relacionadas ao escore. Porém, quando as variáveis foram analisadas de forma isolada, a MPO se mostra de forma significativa como preditora de RCV, diferente das demais variáveis analisadas no conjunto, que de forma isolada não se apresentam como preditoras de RCV nos pacientes com AR.

O MPO possui a capacidade de ativar metaloproteinases da matriz latente, em formas ativas, podendo desempenhar um papel importante em locais de fissura de placas. Isso inclui a oxidação da LDL, tornando-a aterogênica (DAUGHERTY *et al.*, 1994; MEUWESE *et al.*, 2007; PODREZ; *et al.*, 1999), bem como a modificação oxidativa da apolipoproteína AI, atenuando sua capacidade de promover o efluxo de colesterol (MALLE *et al.*; 2006; MEMON *et al.*, 2019). Estudos apontam que a MPO foi identificada em placas humanas e exerce potentes efeitos pró-aterogênicos, bem como evidências de que seus níveis sistêmicos servem como um forte e independente preditor de disfunção endotelial em indivíduos (KHAN *et al.*, 2019). A atividade da MPO também diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, o que leva à disfunção endotelial. Essa combinação de efeitos prejudiciais culminou no conceito de que a MPO pode ser um mediador ativo da aterogênese, sendo que níveis elevados de MPO são associados ao aumento do RCV em indivíduos aparentemente saudáveis (KHAN *et al.*, 2019; NICHOLLS; HAZEN, 2005).

Está claro que a elevação de marcadores inflamatórios, tais como MPO e PCR-us, e a interação entre eles precede em anos a DAC. Estes biomarcadores têm potencial relevância na exploração de estratégias de prevenção e tratamento da DCV nestes pacientes, por ser responsável por aproximadamente metade das mortes. Alguns estudos demonstraram que os eventos cardiovasculares ocorrem uma década mais cedo do que nos controles populacionais (BACON *et al.*, 2002; KHAN *et al.*, 2019). Várias publicações têm abordado os efeitos dos fatores de risco

relacionados à AR na aterosclerose acelerada, mas a maioria dos estudos foi transversal, encontrando associações, mas não necessariamente causalidade (POPE *et al.*, 2016). Desta forma seria relevante a utilização de biomarcadores que pudessem servir como ferramenta de auxílio no diagnóstico preventivo de tais complicações.

Em nosso estudo não se observa que a dose ou tempo de uso de GCs tenham influência sobre o escore de RCV quando avaliados de forma isolada. Apesar de alguns estudos realizados, pouco se sabe sobre os efeitos em longo prazo da corticoterapia no desenvolvimento de DCV. A maioria das pesquisas avaliou a exposição aos GCs apenas como variável única, por exemplo, no uso inicial, atual ou cumulativo (CAPLAN *et al.*, 2007; DAVIS *et al.*, 2007; LI WEI, 2004). Assim, as medidas cumulativas de exposição ao GCs, como duração total de uso ou dose cumulativa total, variam ao longo do tempo, o que pode ter uma influência no risco de IAM. Uma modelagem eficiente de medidas de exposição aos GCs dependentes do tempo é especialmente importante, já que o conhecimento sobre como o RCV muda com o aumento da dose cumulativa e/ ou duração da GCs é necessário para encontrar um ótimo equilíbrio entre os benefícios antiinflamatórios da GCs e aumento do RCV.

Um fator muitas vezes negligenciado no RCV dos pacientes com AR é a qualidade de vida do indivíduo. Entre vários elementos, os aspectos físicos podem ser fatores, que de forma direta, atuam sobre a maior prevalência de DCV nestes indivíduos (AMAYA-AMAYA *et al.*, 2013). No entanto, pouco se sabe sobre a relação do tratamento utilizado na doença com tais aspectos.

Em nosso estudo a qualidade de vida dos pacientes foi avaliada em relação ao tratamento com ou sem GCs através dos questionários SF36 e HAQ, sendo que houve diferença significativa entre os grupos quando os aspectos físicos foram avaliados no questionário SF36. Foi observado que neste aspecto, indivíduos com corticoterapia tinham piores resultados, quando comparados aos que não faziam o mesmo tratamento. A literatura descreve inúmeros efeitos colaterais sistêmicos dos GCs, entre eles os principais são osteoporose, fraturas ósseas, fraqueza do músculo esquelético, atrofia muscular principal e miopatia (STANBURY; GRAHAM, 1998),

que podem ser fatores importantes, podendo ter relação direta com o resultado negativo nos aspectos físicos no grupo de indivíduos que fazia uso desta terapia.

Há indicações de que boas condições físicas são imprescindíveis para a prática de exercício, e que tal atividade pode levar à melhora na aptidão aeróbica, força muscular, a mobilidade articular e a aptidão funcional nos pacientes com AR (BEAUVAIS *et al.*, 2019). Consequentemente, baixos níveis de atividade física foram identificados como um fator que contribui para inúmeras condições adversas crônicas de saúde, como DCV, diabetes e acidente vascular cerebral, assim como aumento na mortalidade por inúmeras causas (CLENNIN *et al.*, 2015). Apesar do crescimento das evidências que sustentam esse relacionamento, muitos pesquisadores observam atualmente, no entanto, não há evidências suficientes disponíveis sobre a relação entre a qualidade de vida no domínio limitação física e o RCV entre indivíduos com AR, bem como tratamento utilizado.

Uma das principais limitações dessa análise para avaliar os aspectos físicos dos pacientes em relação ao tratamento com GCs foi o uso de dados transversais. A utilização do desenho deste estudo limita nossa capacidade de estabelecer temporalidade, ou mais especificamente, a capacidade de determinar se existe uma relação direta de causa e efeito entre o tratamento e os aspectos físicos. Devido à pesquisa limitada em populações de risco para o desenvolvimento de condições crônicas, como as DCV, mais estudos devem ser conduzidos para avaliar essa relação.

7. CONCLUSÕES

Concluimos que a terapia com GCs parece não ter relação direta com o RCV nos pacientes com AR, tanto no que se refere à dose utilizada, quanto ao tempo do tratamento. No entanto, a corticoterapia afeta a qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença, no que diz respeito aos aspectos físicos, levando o indivíduo a maior dificuldade em executar atividades físicas diárias. Sendo assim, desta forma, um fator predisponente indireto ao maior RCV nos pacientes com AR.

Nossos achados também mostram que a MPO é importante preditor de RCV em pacientes com AR, quando associado a escores habitualmente utilizados para avaliação deste risco. Essa relação está presente, de forma independente à dose ou tempo de uso de GCs. Baseado nestes achados, há necessidade de outros ensaios clínicos prospectivos para determinar se o MPO é um biomarcador confiável para a previsão de DCV na AR.

REFERÊNCIAS

- AGCA, R. *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. **Ann Rheum Dis**, 76, n. 1, p. 17-28, Jan 2017.
- AHO, K. *et al.* Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 18, n. 9, p. 1282-1284, Set 1991.
- ALETAHA, D. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 9, p. 1580-1588, Set 2010.
- AMAYA-AMAYA, J. *et al.* Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. **Immunol Res**, 56, n. 2-3, p. 267-286, Jul 2013.
- ARIAS DE LA ROSA, I. M. *et al.* Defective glucose and lipid metabolism in rheumatoid arthritis is determined by chronic inflammation in metabolic tissues. **J Intern Med**, Mar 2018.
- ARTS, E. E. *et al.* Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 74, n. 4, p. 668-674, Abr 2015.
- AVIÑA-ZUBIETA, J. A. *et al.* Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. **Rheumatology (Oxford)**, 52, n. 1, p. 68-75, Jan 2013.
- BACON, P. A. *et al.* Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmun Rev**, 1, n. 6, p. 338-347, Dez 2002.
- BAGHDADI, L. R. *et al.* A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, 10, n. 2, p. e0117952, 2015.
- BARTOLONI, E.; ALUNNO, A.; GERLI, R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. **Nat Rev Cardiol**, 15, n. 1, p. 33-44, Jan 2018.
- BEAUVAIS, C. *et al.* Essential knowledge for patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Results of a multicentric survey in France among health professionals and patients. **Joint Bone Spine**, Jun 2019.

BECK, A. T. *et al.* Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. **Suicide Life Threat Behav**, 23, n. 2, p. 139-145, 1993.

BECK, A. T. *et al.* An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, 4, p. 561-571, Jun 1961.

BIRRU TALABI, M. *et al.* HLA-Shared Epitope, Inflammation, Mortality, CVD and Malignancy Among Postmenopausal Women With and Without Rheumatoid Arthritis in the Women's Health. **Am J Epidemiol**, Abr 2017.

BLACK, R. J. S. *et al.* A Survey of Glucocorticoid Adverse Effects and Benefits in Rheumatic Diseases: The Patient Perspective. **J Clin Rheumatol**, Set 2017.

BOS, W. H. *et al.* Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 3, p. 490-494, Mar 2010.

BRAUN, J. *et al.* Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. **Dtsch Arztebl Int**, 114, n. 12, p. 197-203, Mar 2017.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. **J Rheumatol**, 30, n. 1, p. 167-178, Jan 2003.

BURT, M. G. *et al.* Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. **J Clin Endocrinol Metab**, 96, n. 6, p. 1789-1796, Jun 2011.

BUTTGEREIT, F. *et al.* Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. **Arthritis Rheum**, 50, n. 11, p. 3408-3417, Nov 2004.

CANSU, G. B. *et al.* What is the optimal time for measuring glucose concentration to detect steroid-induced hyperglycemia in patients with rheumatic diseases? **Clin Biochem**, 67, p. 33-39, Mai 2019.

CAPLAN, L. *et al.* Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. **J Rheumatol**, 34, n. 4, p. 696-705, Abr 2007.

CASTILLO-HERNANDEZ, J. *et al.* Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid

arthritis patients. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**, 57, n. 4, p. 320-329, 2017 Jul - Ago 2017.

CASTRO, S. M.; TRENTINI, C.; RIBOLDI, J. Item response theory applied to the Beck Depression Inventory. **Rev Bras Epidemiol**, 13, n. 3, p. 487-501, Set 2010.

CATRINA, A. I. *et al.* Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, 13, n. 2, p. 79-86, Fev 2017.

CHEN, J. *et al.* Comprehensive evaluation of different T-helper cell subsets differentiation and function in rheumatoid arthritis. **J Biomed Biotechnol**, 2012, p. 535361, 2012.

CHO, Y. R. *et al.* Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. **Sci Rep**, 9, n. 1, p. 6129, Set 2019.

CLENNIN, M. N. *et al.* Association between Cardiorespiratory Fitness and Health-Related Quality of Life among Patients at Risk for Cardiovascular Disease in Uruguay. **PLoS One**, 10, n. 4, p. e0123989, 2015.

DAUGHERTY, A. *et al.* Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. **J Clin Invest**, 94, n. 1, p. 437-444, Jul 1994.

DAVIS, J. M. *et al.* Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. **Arthritis Rheum**, 56, n. 3, p. 820-830, Mar 2007.

DE ALMEIDA, D. E. *et al.* Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. **J Immunol**, 185, n. 3, p. 1927-1934, Ago 2010.

DE CAMPOS, O. A. *et al.* Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**, 56, n. 2, p. 138-144, 2016 Mar-Abr 2016.

DE OLIVEIRA, B. M. *et al.* Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**, 56, n. 2, p. 117-125, 2016 Mar-Abr 2016.

DEL RINCÓN, I. *et al.* Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol**, 66, n. 2, p. 264-272, Feb 2014.

DEN UYL, D. *et al.* Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. **Arthritis Rheum**, 64, n. 3, p. 639-646, Mar 2012.

DEY, P.; PANGA, V.; RAGHUNATHAN, S. A Cytokine Signalling Network for the Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Rheumatoid Arthritis. **PLoS One**, 11, n. 9, p. e0161306, 2016.

DICKENS, C. *et al.* Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. **Psychosom Med**, 64, n. 1, p. 52-60, 2002 Jan-Feb 2002.

EL BAKRY, S. A. *et al.* Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis: Do inflammatory cytokines have a role? **Cytokine**, 96, p. 228-233, Mai 2017.

FERREIRA, J. F.; AHMED MOHAMED, A. A.; EMERY, P. Glucocorticoids and Rheumatoid Arthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, 42, n. 1, p. 33-46, vii, Feb 2016.

FIEST, K. M. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. **J Clin Rheumatol**, 23, n. 8, p. 425-434, Dez 2017.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. The prevalence of diabetes mellitus and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. **Rev Bras Epidemiol**, 20, n. 1, p. 16-29, 2017 Jan-Mar 2017.

FRIES, J. F. *et al.* Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis Rheum**, 23, n. 2, p. 137-145, Feb 1980.

FU, X. *et al.* The prevalence of depression in rheumatoid arthritis in China: A systematic review. **Oncotarget**, 8, n. 32, p. 53623-53630, Ago 2017.

GARCIA-ARELLANO, S. *et al.* Th1/Th17 cytokine profile is induced by macrophage migration inhibitory factor in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. **Curr Mol Med**, Jan 2019.

GERMANO, V. *et al.* Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. **J Transl Med**, 12, p. 77, Mar 2014.

GIANFRANCESCO, M. A. *et al.* Smoking Is Associated with Higher Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Study Controlling for Time-varying Covariates. **J Rheumatol**, 46, n. 4, p. 370-375, Abr 2019.

GILES, J. T. *et al.* Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. **Arthritis Rheumatol**, 67, n. 3, p. 626-636, Mar 2015.

GOELDNER, I. *et al.* Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. **Clin Rheumatol**, 30, n. 7, p. 975-980, Jul 2011.

GOMES, K. W. P. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. **Mod Rheumatol**, p. 1-6, Mai 2017.

GOMES, R. K. S. *et al.* Prevalence of ischemic heart disease and associated factors in patients with rheumatoid arthritis in Southern Brazil. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**, 57, n. 5, p. 412-418, 2017 Set-Out 2017.

GONZALEZ-GAY, M. A. *et al.* Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy. **Ann N Y Acad Sci**, 1193, p. 153-159, Abr 2010.

GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 11, n. 5, p. 249, 2009.

GREGERSEN, P. K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R. J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 30, n. 11, p. 1205-1213, Nov 1987.

GULLIFORD, M. C.; CHARLTON, J.; LATINOVIC, R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. **Diabetes Care**, 29, n. 12, p. 2728-2729, Dez 2006.

HARRE, U. *et al.* Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. **J Clin Invest**, 122, n. 5, p. 1791-1802, Mai 2012.

HENSVOLD, A. H. *et al.* Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. **Ann Rheum Dis**, 74, n. 2, p. 375-380, Feb 2015.

HUNTER, T. M. *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. **Rheumatol Int**, Abr 2017.

HWANG, D.; KIM, W. U. Rheumatoid arthritis: Modelling cytokine signalling networks. **Nat Rev Rheumatol**, 13, n. 1, p. 5-6, Jan 2017.

HYRICH, K. L. *et al.* Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology (Oxford)**, 45, n. 12, p. 1558-1565, Dez 2006.

KATZ, P. *et al.* Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 68, n. 1, p. 81-90, Jan 2016.

KETTLE, A. J.; WINTERBOURN, C. C. Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. **Redox Rep**, 3, n. 1, p. 3-15, Feb 1997.

KHAN, N. A. *et al.* Systemic biomarkers of inflammation, oxidative stress and tissue injury and repair among waterpipe, cigarette and dual tobacco smokers. **Tob Control**, Set 2019.

KHOSHMIRSAFA, M. *et al.* Correlation of interleukin 6 and transforming growth factor β 1 with peripheral blood regulatory T cells in rheumatoid arthritis patients: a potential biomarker. **Cent Eur J Immunol**, 43, n. 3, p. 281-288, 2018.

KHOVIDHUNKIT, W. *et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. **J Lipid Res**, 45, n. 7, p. 1169-1196, Jul 2004.

KIRWAN JR, B. J., BOERS M, SHEA B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. 2009.

KIRWAN, J. R.; GUNASEKERA, W. Is There a Renaissance of Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis? **Clin Pharmacol Ther**, 102, n. 4, p. 574-577, Oct 2017.

KOPPEJAN, H. *et al.* Role of Anti-Carbamylated Protein Antibodies Compared to Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Indigenous North Americans With Rheumatoid

Arthritis, Their First-Degree Relatives, and Healthy Controls. **Arthritis Rheumatol**, 68, n. 9, p. 2090-2098, set 2016.

KREMERS, H. M. *et al.* Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 50, n. 11, p. 3450-3457, Nov 2004.

KWON, S.; HERMAYER, K. L.; HERMAYER, K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Am J Med Sci**, 345, n. 4, p. 274-277, Abr 2013.

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

LI, H. B. *et al.* [Risk factor assessment of cardiocerebrovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, 86, n. 25, p. 1769-1773, Jul 2006.

LI, T. *et al.* Quality specification and status of internal quality control of cardiac biomarkers in China from 2011 to 2016. **J Clin Lab Anal**, 32, n. 4, p. e22324, Mai 2018.

LI WEI, M., MSC. Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. THOMAS M. MACDONALD, M., FRCPE e BRIAN R. WALKER, M., FRCPE. 2004

LILLEGRAVEN, S. *et al.* Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. **PLoS One**, 14, n. 1, p. e0210459, 2019.

LING, S. *et al.* Citrullinated calreticulin potentiates rheumatoid arthritis shared epitope signaling. **Arthritis Rheum**, 65, n. 3, p. 618-626, Mar 2013.

LOCATELI, J. C. *et al.* Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents. **J Pediatr Endocrinol Metab**, Ago 2019.

MA, M. H. Y. *et al.* Variable impacts of different remission states on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, 36, n. 2, p. 203-209, 2018 Mar-Abr 2018.

MADDUR, M. S. *et al.* Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. **Am J Pathol**, 181, n. 1, p. 8-18, Jul 2012.

MALLE, E. *et al.* Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. **Arch Biochem Biophys**, 445, n. 2, p. 245-255, Jan 2006.

MARCUCCI, E. *et al.* Extra-articular rheumatoid arthritis. **Reumatism**, 70, n. 4, p. 212-224, Dez 2018.

MAZZANTINI, M. *et al.* Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. **J Rheumatol**, 37, n. 11, p. 2232-2236, Nov 2010.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, 365, n. 23, p. 2205-2219, Dez 2011.

MEMON, A. A. *et al.* Identification of novel diagnostic and prognostic biomarkers for abdominal aortic aneurysm. **Eur J Prev Cardiol**, p. 2047487319873062, Ago 2019.

MEUWESE, M. C. *et al.* Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. **J Am Coll Cardiol**, 50, n. 2, p. 159-165, Jul 2007.

MIKULS, T. R. *et al.* Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. **Ann Rheum Dis**, 61, n. 11, p. 994-999, Nov 2002.

MILLS, E.; DEVENDRA, S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. **London J Prim Care (Abingdon)**, 7, n. 5, p. 103-106, Set 2015.

MIOSSEC, P.; KORN, T.; KUCHROO, V. K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. **N Engl J Med**, 361, n. 9, p. 888-898, Ago 2009.

MOCHIZUKI, T. *et al.* Five-year incidence of common comorbidities, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and cancer, in older Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Geriatr Gerontol Int**, Abr 2019.

NAQVI, A. A.; HASSALI, M. A.; AFTAB, M. T. Epidemiology of rheumatoid arthritis, clinical aspects and socio-economic determinants in Pakistani patients: A systematic review and meta-analysis. **J Pak Med Assoc**, 69, n. 3, p. 389-398, Mar 2019.

NARANJO, A. *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. **Arthritis Res Ther**, 10, n. 2, p. R30, 2008.

NASS, F. R. *et al.* Analysis of four serum biomarkers in rheumatoid arthritis: association with extra articular manifestations in patients and arthralgia in relatives. **Rev Bras Reumatol Engl Ed**, 57, n. 4, p. 286-293, 2017 Jul - Ago 2017.

NEGREI, C. *et al.* Management of rheumatoid arthritis: Impact and risks of various therapeutic approaches. **Exp Ther Med**, 11, n. 4, p. 1177-1183, Abr 2016.

NICHOLLS, S. J.; HAZEN, S. L. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 25, n. 6, p. 1102-1111, Jun 2005.

NICHOLLS, S. J.; HAZEN, S. L. Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis. **J Lipid Res**, 50 Suppl, p. S346-351, Abr 2009.

NIJENHUIS, S. *et al.* Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. **Clin Chim Acta**, 350, n. 1-2, p. 17-34, Dez 2004.

OLKKONEN, J. *et al.* Differentially Expressed in Chondrocytes 2 (DEC2) Increases the Expression of IL-1 β and Is Abundantly Present in Synovial Membrane in Rheumatoid Arthritis. **PLoS One**, 10, n. 12, p. e0145279, 2015.

ORTEGA-HERNANDEZ, O. D. *et al.* Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, 28, n. 7, p. 767-775, Jul 2009.

ÖZMEN, M. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. **Eur J Rheumatol**, 1, n. 1, p. 1-4, Mar 2014.

OSSIPOVA, E. *et al.* Affinity purified anti-citrullinated protein/peptide antibodies target antigens expressed in the rheumatoid joint. **Arthritis Res Ther**, 16, n. 4, p. R167, Ago 2014.

PANOULAS, V. F. *et al.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 46, n. 9, p. 1477-1482, Set 2007.

PARK, S. C.; KIM, Y. K. Diagnostic Issues of Depressive Disorders from Kraepelinian Dualism to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. **Psychiatry Investig**, 16, n. 9, p. 636-644, Set 2019.

PATEL, R. *et al.* Separating the Anti-Inflammatory and Diabetogenic Effects of Glucocorticoids Through LXR β Antagonism. **Endocrinology**, 158, n. 4, p. 1034-1047, Abr 2017.

PEREZ, A. *et al.* Glucocorticoid-induced hyperglycemia. **J Diabetes**, 6, n. 1, p. 9-20, Jan 2014.

PERRETTI, M.; NORLING, L. V. Actions of SPM in regulating host responses in arthritis. **Mol Aspects Med**, 58, p. 57-64, Dez 2017.

PETERS, M. J. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 2, p. 325-331, Fev 2010.

PILLA, S. J. *et al.* Immune-Modulating Therapy for Rheumatologic Disease: Implications for Patients with Diabetes. **Curr Diab Rep**, 16, n. 10, p. 91, Out 2016.

PODREZ, E. A. *et al.* Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. **J Clin Invest**, 103, n. 11, p. 1547-1560, Jun 1999.

POPE, J. E. *et al.* Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. **Open Rheumatol J**, 10, p. 49-59, 2016.

RADHAKUTTY, A. *et al.* Effect of acute and chronic glucocorticoid therapy on insulin sensitivity and postprandial vascular function. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 84, n. 4, p. 501-508, Abr 2016.

RAJPUT, R.; DANGI, A.; SINGH, H. Prevalence of glucose intolerance in rheumatoid arthritis patients at a tertiary care centre in Haryana. **Diabetes Metab Syndr**, 11 Suppl 2, p. S1013-S1016, Dez 2017.

REA, I. M. *et al.* Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. **Front Immunol**, 9, p. 586, 2018.

RHO, Y. H. Drugs Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Relationship between Current Use and Cardiovascular Risk Factors. OESER, A.;CHUNG, C. P., *et al.* Archives of Drug Information 2009.

ROBERTSON, J. *et al.* Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. **Nat Rev Rheumatol**, 9, n. 9, p. 513-523, Set 2013.

SAEVARSDOTTIR, S. *et al.* Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. **Arthritis Rheum**, 63, n. 1, p. 26-36, Jan 2011.

SAHATCIU-MEKA, V. *et al.* Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. **Bosn J Basic Med Sci**, 10, n. 1, p. 26-31, Feb 2010.

SANTOS-MORENO, P.; SÁNCHEZ, G.; CASTRO, C. Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti-TNF alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis: Results of a cohort study. **Medicine (Baltimore)**, 98, n. 5, p. e14181, Feb 2019.

SCOTT, I. C. *et al.* Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 25, n. 4, p. 447-468, Ago 2011.

SHI, F. D.; LJUNGGREN, H. G.; SARVETNICK, N. Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. **Trends Immunol**, 22, n. 2, p. 97-101, Feb 2001.

SHIN, A. *et al.* Association between socioeconomic status and comorbidities among patients with rheumatoid arthritis: results of a nationwide cross-sectional survey. **Rheumatology (Oxford)**, Mar 2019.

SINGH, J. A. *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol**, 68, n. 1, p. 1-26, Jan 2016.

SOKKA, T. *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. **Arthritis Res Ther**, 11, n. 1, p. R7, 2009.

SOLOMON, D. H. *et al.* Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 50, n. 11, p. 3444-3449, Nov 2004.

SOLOMON, D. H. *et al.* Heart failure risk among patients with rheumatoid arthritis starting a TNF antagonist. **Ann Rheum Dis**, 72, n. 11, p. 1813-1818, Nov 2013.

STACK, R. J. *et al.* Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. **Rheumatology (Oxford)**, 53, n. 9, p. 1646-1653, Set 2014.

STAMP, L. K. *et al.* Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 51, n. 10, p. 1796-1803, Out 2012.

STANBURY, R. M.; GRAHAM, E. M. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. **Br J Ophthalmol**, 82, n. 6, p. 704-708, Jun 1998.

STAVROPOULOS-KALINOGLU, A. *et al.* Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 14, n. 4, p. R160, Jul 2012.

STONE, N. J. *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, 63, n. 25 Pt B, p. 2889-2934, Jul 2014.

SUGIYAMA, D. *et al.* Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. **Ann Rheum Dis**, 69, n. 1, p. 70-81, Jan 2010.

SUH, S.; PARK, M. K. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. **Endocrinol Metab (Seoul)**, 32, n. 2, p. 180-189, Jun 2017.

SVENDSEN, A. J. *et al.* On the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes--a population based twin study. **PLoS One**, 8, n. 2, p. e57304, 2013.

TALAMO, J. *et al.* Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, 36, n. 4, p. 463-469, Abr 1997.

TAN, E. M. Henry G Kunkel and Rheumatoid Factor. **Ann Rheum Dis**, Fev 2019.

TURESSON, C.; JARENROS, A.; JACOBSSON, L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. **Ann Rheum Dis**, 63, n. 8, p. 952-955, Ago 2004.

UDACHKINA, H. V. *et al.* Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. **Rheumatol Int**, Out 2017.

UNNIKRISHNAN, R. *et al.* Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic. **Diabetes**, 66, n. 6, p. 1432-1442, Jun 2017.

VAN DER HEIJDE, D. M. *et al.* Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. **Ann Rheum Dis**, 49, n. 11, p. 916-920, Nov 1990.

VERHOEVEN, F. *et al.* Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, 18, n. 1, p. 258, Nov 2016.

VERMA, I.; SYNGLE, A.; KRISHAN, P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. **Indian Heart J**, 69, n. 2, p. 200-206, 2017 Mar - Abr 2017.

WALKER, J. G.; LITTLEJOHN, G. O. Measuring quality of life in rheumatic conditions. **Clin Rheumatol**, 26, n. 5, p. 671-673, Mai 2007.

WEBER, M. A. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, 16, n. 1, p. 14-26, Jan 2014.

WEYAND, C. M. *et al.* Rejuvenating the immune system in rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, 5, n. 10, p. 583-588, Out 2009.

WOLFE, F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 27, n. 3, p. 630-637, Mar 2000.

WRIGHT, H. L. *et al.* Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. **Rheumatology (Oxford)**, 49, n. 9, p. 1618-1631, Set 2010.

WRIGHT, H. L.; MOOTS, R. J.; EDWARDS, S. W. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, 10, n. 10, p. 593-601, Out 2014.

ZAKYNTHINOS, E.; PAPPA, N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. **J Cardiol**, 53, n. 3, p. 317-333, Jun 2009.

ZHOU, H. *et al.* Elevated circulating T cell subsets and cytokines expression in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, Fev 2019.

ANEXO A- PARECER CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE NA REGIÃO DE PONTA GROSSA

Pesquisador: JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62538616.2.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.064.938

Apresentação do Projeto:

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE NA REGIÃO DE PONTA GROSSA

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar o perfil clínico e laboratorial em um grupo de pacientes com artrite reumatoide acompanhados no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HURCG).

Objetivo Secundário:

- Caracterizar pacientes com artrite reumatoide (AR) quanto à presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares.
- Determinar a presença e a frequência de fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana na população estudada.
- Avaliar, entre os portadores de AR, a relação os níveis de marcadores pró-inflamatórios e sua associação com DM e o risco cardíaco.
- Estabelecer possível relação entre o tipo de tratamento utilizado nos pacientes com AR e sua associação com DM e risco cardíaco.
- Avaliar a relação de AR com síndrome metabólica.
- Avaliar a AR como fator de risco independente para o aumento do risco cardíaco em pacientes

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 102.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** ccep@uepg.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG**



Continuação do Parecer: 3.084.938

portadores de artrite reumatoide - Associar a AR a outros fatores de risco como tabagismo e obesidade para o aumento do risco cardíaco

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desconforto no momento da punção venosa para coleta de sangue.

Benefícios:

Estabelecer conhecimento sobre relação existente entre as patologias AR, DM2 e Doenças cardiovasculares, levando a possíveis estudos futuros que levem em conta estes fatores no tratamento precoce da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Existe relação entre o risco cardíaco aumentado em pacientes portadores de AR relacionados aos mediadores inflamatórios presentes nesta patologia associados ao uso de corticoterapia.

Objetivo Primário:

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo e de acordo com as normativas

Recomendações:

Solicita-se que ao final do projeto de pesquisa seja enviado o relatório final via notificação pela plataforma brasil para evitar pendências para com a Propes ou com o CEP_UEPG

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_893417_E1.pdf	31/03/2017 16:49:47		Aceito
Outros	inclusaojosecarlos.pdf	31/03/2017 16:29:59	Elisângela Guelber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaolarissa.pdf	31/03/2017 16:29:03	Elisângela Guelber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaorodrigo.pdf	31/03/2017 16:28:45	Elisângela Guelber Montes	Aceito

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas. CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 3.064.938

Declaração de Pesquisadores	declaracaocamen.pdf	31/03/2017 16:28:26	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaofabiana.pdf	31/03/2017 16:28:09	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	30/11/2016 17:28:08	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Outros	PASSartrite.pdf	22/11/2016 14:39:37	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Outros	SF36artrite.pdf	22/11/2016 14:38:35	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Outros	haqartrite.pdf	22/11/2016 14:37:50	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Outros	BECKartrite.pdf	22/11/2016 14:37:00	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/11/2016 14:33:03	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOARTRITE.pdf	22/11/2016 14:32:33	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeanuenciaHU.pdf	22/11/2016 14:29:08	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoRomulo.pdf	22/11/2016 14:28:31	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoLorena.pdf	22/11/2016 14:25:57	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoElsangela.pdf	22/11/2016 14:25:04	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoSABRINA.pdf	22/11/2016 14:23:43	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoMarceloSchafranski.pdf	22/11/2016 14:23:03	Elsangela Gueiber Montes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoJoseCarlos.pdf	22/11/2016 14:21:17	Elsangela Gueiber Montes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 103.
Bairro: Uvaranas CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (41)3220-3108 E-mail: conep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.064.938

PONTA GROSSA, 16 de Maio de 2017

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748, UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 103.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

ANEXO B- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 - 1 Eu me sinto triste.
 - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 - 2 Acho que nada tenho a esperar.
 - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
 - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
 - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
 - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
 - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 - 3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
 - 1 Acho que posso ser punido.
 - 2 Creio que vou ser punido.
 - 3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 - 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
 - 2 Estou enojado de mim.
 - 3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
 - 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
 - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar.
 - 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
 - 2 Gostaria de me matar.
 - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais que o habitual.
 - 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
 - 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

- 12.** 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13.** 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.** 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 3 Considero-me feio.
- 15.** 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.
 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2 Meu apetite está muito pior agora.
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
 3 Perdi mais de 7,5 Kg.
- Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()
- 20.** 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 3 Perdi completamente o interesse por sexo

Pontuação:

Menor que 10: ausência de sintomas depressivos

10 a 18: sintomas depressivos de intensidade leve a moderada

19 a 29: sintomas depressivos de intensidade moderada a grave

30 a 63: sintomas depressivos de intensidade grave.

ANEXO C- HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Por favor, marque com uma CRUZ(X) na resposta que melhor descreve sua capacidade habitual

VOCÊ É CAPAZ DE:	Sem QUALQUER dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	INCAPAZ de fazer
1- Vestir-se, inclusive, arrumar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?				
2-Lavar sua cabeça e seus cabelos?				
3-Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?				
4-Deitar-se e levantar-se da cama?				
5-Cortar um pedaço de carne?				
6-Levar à boca um copo ou uma xícara cheios de café, leite ou água?				
7-Abrir um saco de leite comum?				
8-Caminhar em lugares planos?				
9-Subir cinco degraus?				
10-Lavar e secar seu corpo após o banho?				
11-Tomar banho de chuveiro?				
12-Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13-Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5Kg que está posicionando pouco acima da cabeça?				
14-Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15-Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?				
16-Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?				
17-Abrir e fechar torneiras?				
18-Fazer compras nas redondezas onde mora?				
19-Entrar e sair de um ônibus?				
20-Realizar tarefas, tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?				

ANEXO D- QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Boa	Muito boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

ATIVIDADES	Sim dificulta muito	Sim dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo nenhum
Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5