

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF**  
**ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE - ESMA**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**  
**LUANNA HENDRIKA SOUSA SILVA**

**ARTRITE REUMATOIDE:**  
**REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**IGUATAMA – MG**  
**2019**

**LUANNA HENDRIKA SOUSA SILVA**

**ARTRITE REUMATOIDE:  
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior em Meio Ambiente, como parte das exigências do Curso de Biomedicina, para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: MsC. Mariana Teixeira de Faria

**IGUATAMA – MG**

**2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

S581a            Silva, Luanna Hendrika Sousa.  
                         Artrite reumatoide: revisão integrativa da literatura /  
Luanna Hendrika Sousa Silva. Fundação Educacional Vale do São  
Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2019.  
                         41f.  
                         Orientadora: Mariana Teixeira de Faria  
                         Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) -  
Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG,  
Iguatama, 2019.  
                         1. Artrite Reumatoide. 2. Doenças autoimunes 3.  
Diagnóstico. I. Título.  
                         CDU 616.72.002.78

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária  
Leticia Helena Melo – CRB6-2953

**LUANNA HENDRIKA SOUSA SILVA**

**ARTRITE REUMATOIDE:  
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior em Meio  
Ambiente, como parte das exigências do  
Curso de Biomedicina, para obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. <sup>a</sup> Mariana Teixeira de Faria Orientadora**

---

**Prof. João Arthur de Carvalho**

---

**Prof. <sup>o</sup> Matheus Lopes de Spuza**

**Iguatama, 22 de agosto de 2019.**

*Dedico o presente trabalho primeiramente a Deus por iluminar minha caminhada todos os dias, e a minha família pela compreensão das minhas ausências e pelo incentivo.*

## RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune com causa desconhecida, infecciosa crônica progressista, definida pela destruição e deformidades das articulações e das cartilagens. A artrite é considerada uma doença, caracterizada por sinovite com envolvimento prioritário das funções de mão e punho. Ademais, é uma doença incapacitante, a qual traz sérios prejuízos para os indivíduos, família, sociedade, além dos gastos com a saúde. O objetivo deste trabalho consistiu em identificar na literatura os fatores associados ao aparecimento da Artrite Reumatoide, as principais formas de diagnóstico e tratamento. Tratou-se de uma de uma revisão integrativa da literatura. Com base nos elementos PCC (População, Conceito e Contexto), definiu-se como pergunta de pesquisa: quais os fatores associados ao aparecimento da Artrite Reumatoide, as principais formas de diagnóstico e tratamento? Foram também utilizados para classificação dos estudos os níveis de evidências. Para o levantamento dos artigos utilizou-se a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde). Os critérios para a inclusão foram: artigos originais e de revisão que estavam em consonância com os objetivos do estudo e que foram publicados nos últimos 5 anos (de 2014 a 2019) e os de exclusão, estudos publicados em idioma diferente do português, texto completo não disponível nas bases de dados e trabalhos acadêmicos como monografias, dissertações e teses. A partir da associação entre todos os descritores, identificaram-se 115 artigos e após exclusões, obteve-se um total de 17 artigos incluídos. Os estudos selecionados foram publicados nos anos de 2014 (35,3%), 2015 (29,4%), 2016 (5,9%), 2017 (11,8%), 2018 (11,8%) e 2019 (5,9%). Os tipos de estudos foram transversais (52,9%), Coortes (23,5%), caso-controle (11,8%), revisão (5,9%) e protocolo (5,9%). Foram encontrados níveis de evidências III e IV. Em relação ao perfil dos pacientes com artrite, os principais resultados encontrados nesta revisão foram: a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com média de idade que variou entre 47,5 anos a 64,4 anos. Alguns pacientes foram classificados para síndrome de Sjögren. Os pacientes com AR tiveram resultados estatisticamente piores no teste de dinamometria isocinética para todos os movimentos do tornozelo. Pacientes também apresentaram positividade para o fator reumatoide e para o anticorpo anticitrulina. Para o diagnóstico da AR pode se realizar radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética, bem como verificar se há presença de sinais e sintomas como artralgia e rigidez matinal. Os principais grupos de medicamentos usados causam efeitos adversos, tais como sintomas infecciosos. Esta revisão possibilitou ter um maior entendimento e identificar as lacunas do conhecimento para que sejam realizados novos estudos, especialmente sobre estudos originais sobre diagnósticos, tratamentos e seus efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide. Doenças Autoimunes. Diagnóstico. Terapia. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with unknown cause, considered a progressive chronic infection defined by the destruction and deformation of joints and cartilages. Arthritis is a disease characterized by synovitis with the priority involvement of hand and wrist functions. Furthermore, it is a disabling disease, which causes serious damage to individuals, families, society, in addition to presenting health expenses. The objective of this study was to identify, in the literature, the factors associated with the onset of rheumatoid arthritis and the main forms of diagnosis and treatment. The work consisted of an integrative literature review. Based on the PCC (Population, Concept, and Context) elements, the following research question was defined: what are the factors associated with the appearance of Rheumatoid Arthritis and which are the main forms of diagnosis and treatment? Evidence levels were also used to classify the studies. Inclusion criteria for surveying the articles used the Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences - LILACS (via Virtual Health Library) were: original and review articles that were in line with the study objectives and were published in the last 5 years (from 2014 to 2019). The exclusion criteria were: studies published in a language other than Portuguese, full text not available in databases, and academic papers such as monographs, theses, and dissertations. A total of 115 articles were identified based on the association between all descriptors and, after the exclusion criteria, a total of 17 articles were selected, which were published in 2014 (35.3%), 2015 (29.4%), 2016 (5.9%), 2017 (11.8%), 2018 (11.8%), and 2019 (5.9%). The types of studies were cross-sectional (52.9%), cohorts (23.5%), case-control (11.8%), reviews (5.9%), and protocols (5.9%). Evidence levels III and IV were found. Regarding the profile of the arthritis patients, the main results found in this review were: most patients were female, with an average age ranging from 47.5 years to 64.4 years. Some patients were classified for Sjögren's syndrome. Rheumatoid Arthritis patients presented statistically worse results on the isokinetic dynamometry test for all ankle movements. Patients were also positive for rheumatoid factor and anti-citrulline antibody. Rheumatoid Arthritis can be diagnosed through radiography, ultrasound, and magnetic resonance, and by the presence of signs and symptoms such as arthralgia and morning stiffness. The primary groups of medications used cause adverse effects such as infection symptoms. This review allowed us to better understand and identify knowledge gaps for further studies, especially on the original studies on diagnoses, treatments, and adverse effects.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis. Autoimmune Diseases. Diagnosis. Therapy. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatogenia da artrite reumatoide.....	14
Figura 2 - Imagem ilustrativa de mãos sem e com a presença de artrite reumatoide .....	15
Figura 3 - Deformidade anatômica-periférica das mãos causadas pela artrite reumatoide .....	16
Figura 4 - Fluxograma para o tratamento da artrite reumatoide .....	21

## LISTA DE SIGLAS

Anti-CCP	Peptídeos Citrulinados Cíclicos
AR	Artrite Reumatoide
FR	Fator Reumatoide
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAD	Índice Combinado de Atividade de Doença
IFD	Flexão das Interfalangiadas
IFP	Hiperextensão das Articulações Interfalangiadas Proximais
IMC	Índice de Massa Corporal
MCF	Metacarpofalangianas
MTF	Mitatarsofalangianas
PCR	Proteína C-reativa
PPC	População Conceito e Contexto
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Artrite reumatoide: um breve histórico .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Artrite reumatoide: definição e manifestações clínicas.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Diagnóstico .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune com causa desconhecida, definida pela destruição e deformidades das articulações e das cartilagens (LIPSKI *et al.*, 1998). A AR é considerada uma doença infecciosa crônica progressista, caracterizada por sinovite com envolvimento prioritário das funções de mão e punho de característica simétrica e aditiva (TEHLIRIAN *et al.*, 2008).

Na maioria das vezes, a AR acomete pequenas e grandes articulações com a combinação de manifestações sistêmicas, como perda de peso, cansaço, febre, rigidez matinal, dor constante nas articulações, mais comum nos joelhos, cotovelos e dedos. Quando acomete outros órgãos a gravidade da doença é bem maior diminuindo a qualidade e a expectativa de vida em até dez anos. Com o avanço da doença, os portadores de artrite reumatoide encontram incapacidade de desenvolver suas atividades devido aos efeitos que são prejudiciais sobre a movimentação física e com a prática funcional, conseqüentemente impactam a qualidade de vida do paciente (MOTA *et al.*, 2008; SHINOMIYA *et al.*, 2008; UHLIG *et al.*, 2008). Ademais, a doença pode causar alterações psicológicas, sociais e econômicas (BOMBARDIER *et al.*, 2012).

No Brasil, uma pesquisa apresentou que a prevalência da doença foi de 0,46% em 2004, o que representa cerca de um milhão de indivíduos (MOTA *et al.*, 2012). Outra pesquisa apontou, que a AR acometia principalmente mulheres entre a quarta e a sexta década de vida (MARQUES *et al.*, 1993). Em torno de 50% dos indivíduos com AR ficam incapazes de exercer sua profissão em até dez anos após o início do diagnóstico da doença (FELSON, 2008). Há poucos estudos de prevalência de AR na América Latina. No México, um estudo revelou a prevalência geral de 1,6%, com maior frequência entre as mulheres. No Brasil, estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46% (BRASIL, 2019).

O carácter destrutivo e incapacitante da AR, destaca a importância da realização do diagnóstico precoce e assim, auxiliar para melhoria da recuperação clínica (GOELDNER *et al.*, 2010). O diagnóstico da doença é a melhor forma de impedir a progressão de formas mais graves. A detecção de fatores que possam mostrar atuação e diagnóstico da doença é importante para o direcionamento do tratamento apropriado (KLARESKOG *et al.*, 2009).

Nesse sentido, a AR é uma doença incapacitante, a qual traz sérios prejuízos para os indivíduos, família, sociedade, além dos gastos com a saúde. Portanto, conhecer a sua fisiopatologia, bem como os sinais e sintomas são importantes para o diagnóstico e tratamento

precoce da doença. Portanto, o tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências e sua identificação em estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado conferem melhores resultados terapêuticos e prognósticos dos casos (BRASIL, 2017).

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

Identificar na literatura os fatores associados relacionados fisiopatologia, os sinais e sintomas, o diagnóstico e tratamento da Artrite Reumatoide.

### **1.1.2 Objetivos Específicos**

- Verificar o perfil dos pacientes diagnosticados com Artrite Reumatoide;
- Apresentar as medidas utilizadas para o diagnóstico clínico e laboratorial da Artrite Reumatoide;
- Avaliar os efeitos adversos relacionados ao tratamento da Artrite Reumatoide.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Artrite reumatoide: um breve histórico

O primeiro relato de pacientes com artrite reumatoide (AR) foi em 1800, descrito por um estudante de medicina francês, Augustin-Jacob Landre-Beauvais, em sua tese de doutorado, o qual também apresentou a manifestação da AR em indivíduos entre 30 e 65 anos de idade e a expectativa de vida média estimada em menos de 30 anos. O termo "artrite reumatoide" foi introduzido por Garrod em 1859. Watson, Buchanan e Murdoch (2012) especulavam que essa nova doença na história, ainda estava evoluindo e desapareceria, talvez, até o final daquele século. Buchanan e Murdoch pensaram que a causa da AR era infecção viral. Outros pensaram em micróbios ou mudanças no estilo de vida ou consequências da revolução industrial. Weissmann e colaboradores (2012) levantaram a hipótese de que a importação de açúcar das Índias Ocidentais para a Europa e uma epidemia resultante de doença periodontal estava ligada ao surgimento da AR. Várias hipóteses foram criadas sobre a etiologia da doença, no entanto ainda se encontra desconhecida (JUDAS, 2019).

Observaram, ainda, o aumento da incidência de AR entre familiares, principalmente, entre gêmeos monozigóticos sugeria um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen* - HLA) considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA vêm associados à AR em populações variadas. Em estudo brasileiro com pacientes, em sua maioria, com herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (epítipo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (USNAYO *et al.*, 2011). Também se têm relacionadas as variações fenotípicas e de incidência aos fatores ambientais e de risco (tabagismo e infecções microbianas) que podem predispor geneticamente e contribuir com o surgimento da doença (SCHUR; FIRESTEIN, 2012).

Pesquisas sobre as origens e etiologia da AR começaram a abordar a questão do ponto de vista molecular. Por exemplo, a doença acomete as mulheres duas vezes mais do que os homens. Inicia-se geralmente entre 30 e 40 anos e sua incidência aumenta com a idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019). Outros estudos mostraram que a genética não é o único determinante da AR. Agentes patogênicos microbianos, incluindo

bactérias, bem como vários vírus (retrovírus, parvovírus rubéola, herpes vírus e outros) têm sido implicados como potenciais desencadeantes da AR. O mecanismo de ação desses eventos ainda é incerto, é possível que as infecções não sejam causadoras e que os pacientes com AR possam ser mais propensos a infecções (BALANDRAUD *et al.*, 2005).

A hipótese atual da etiologia da AR consiste nos seguintes princípios, conforme exposto por Entezami e colaboradores (2011):

1. A AR não é uma doença de origem e potencialmente tem uma distribuição geográfica distinta de seu perfil atual.
2. A AR ocorre como resposta a um estímulo ou estímulo ambiental experimentado por indivíduos geneticamente suscetíveis.
3. As identidades e as origens desses estímulos ou incitar eventos ainda são incompletamente conhecidas, apesar de existirem várias hipóteses.
4. Fatores ambientais distintos podem ser importantes em subgrupos de pacientes com AR. Por exemplo, fumar pode ser um fator de risco mais importante em pacientes com AR portadores de um alelo MHC que codifica o epítipo compartilhado e que possuem autoanticorpos para proteínas contendo citrulina. Assim, a análise histórica da AR precisa incorporar a provável possibilidade de que, o que atualmente define-se como RA, seja mais de uma doença.

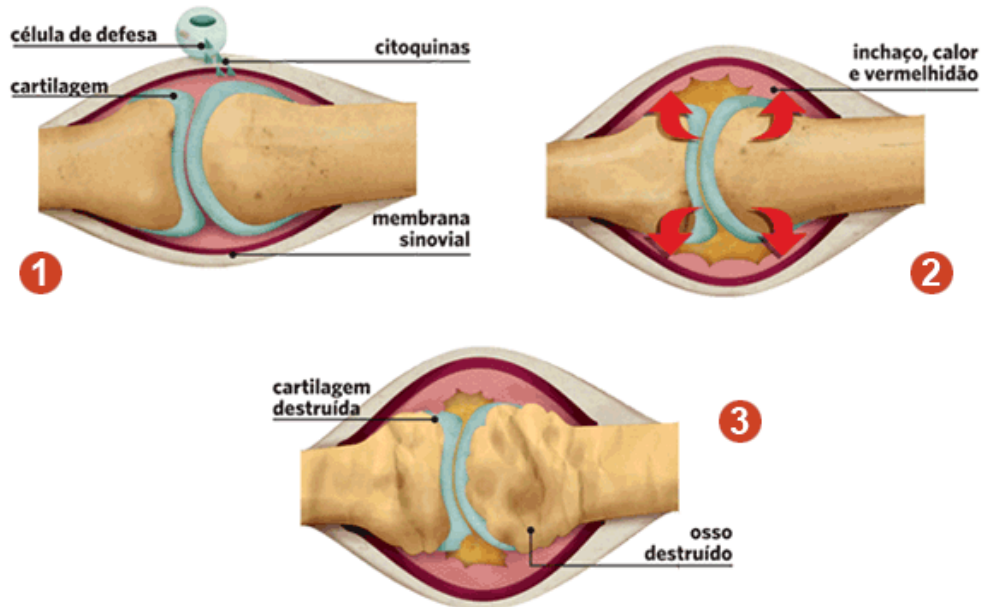
Essa estrutura permite que a pesquisa seja direcionada a um conjunto mais amplo de possíveis causas etiológicas que podem ter sido negligenciadas se a pessoa aderir estritamente a qualquer uma das hipóteses a respeito da história da AR. Potencialmente, uma integração de *insights* moleculares e epidemiologia histórica pode fornecer novas pistas para identificar a etiologia da AR (ENTEZAMI *et al.*, 2011).

## **2.2 Artrite reumatoide: definição e manifestações clínicas**

A AR é resultante da ação das células T e B autorreativas, que levam à sinovite, à infiltração celular e a um processo desorganizado de destruição e remodelação óssea. A membrana sinovial é a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases e juntamente com osteoclastos e condrócitos, promove a destruição articular. Projeções de tecido proliferativo penetram na cavidade articular, invadindo a cartilagem e o tecido ósseo, formando

o pannus (característico da AR) (GOELDNER *et al.*, 2011). De forma sucinta, a Figura 1 exemplifica esse processo.

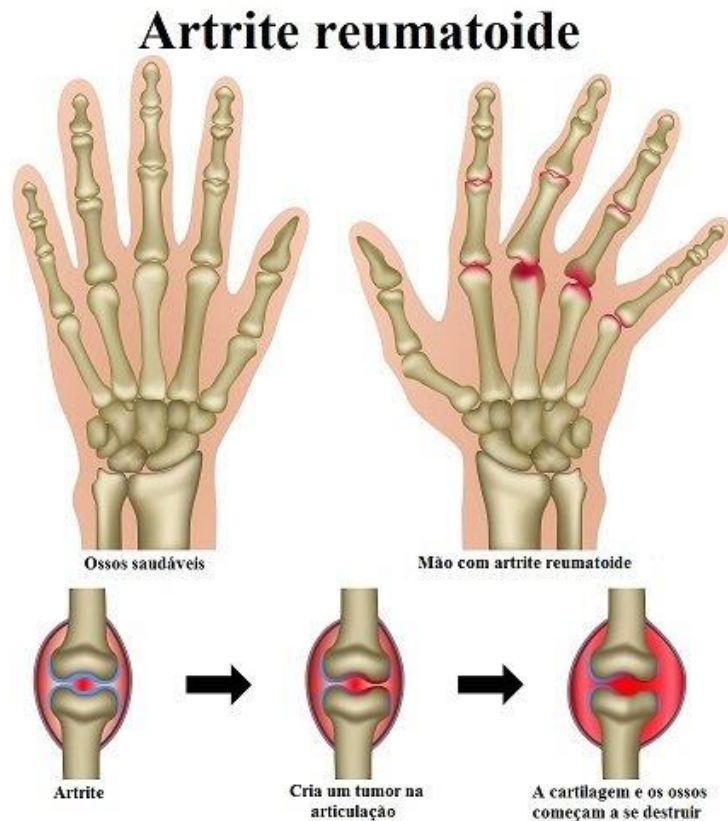
Figura 1 - Fisiopatogenia da artrite reumatoide



Fonte: ANTUNES, 2017.

Nesse sentido, a AR é uma doença inflamatória crônica que pode afetar várias articulações, causando destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso (Figura 2). Além das manifestações articulares, de forma menos comum, a AR pode cursar com alterações de múltiplos órgãos ou tecidos como a pele, unhas, músculos, rins, coração, pulmão, sistema nervoso, olhos e sangue podem apresentar alterações. A chamada Síndrome de Felty (aumento do baço, dos gânglios linfáticos e queda dos glóbulos brancos em paciente com a forma crônica da AR) também pode ocorrer. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019). Assim, tem-se uma redução da expectativa de vida, esse aumento de mortalidade é consequente a doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias. As consequências da AR são piora da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e altos custos para a sociedade (BRASIL, 2019).

Figura 2 - Imagem ilustrativa de mãos sem e com a presença de artrite reumatoide



Fonte: MELHOR COM SAÚDE, 2013.

A AR varia quanto à apresentação clínica, a gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, que pode levar à relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais (CHERMONT *et al.*, 2008). Resultados de um estudo brasileiro em pacientes com AR inicial demonstrou que a apresentação clínica mais comum foi a poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente nas mãos (91%) e rigidez matinal prolongada (mais de 2 horas) (MOTA; LAURINDO; SANTOS, 2010). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa. As articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas são observadas em mais de 90% dos casos (VENABLES, 2012).

Torna-se importante mencionar que a doença, acarreta deformidade anatômica-periférica - Figura 3 - pode afetar o psicológico do paciente e acarretar manifestações psicossomáticas, dando origem a quadros de ansiedade e depressão, é importante o acompanhamento por profissionais qualificados (JUDAS, 2019).

Figura 3 - Deformidade anatômica-periférica das mãos causadas pela artrite reumatoide



Fonte: BLOG FISIOTERAPIA, 2017.

No dia 12 de outubro, comemora-se o dia mundial de conscientização sobre Artrite Reumatoide. É importante uma vez que se tem o intuito de reduzir o preconceito e dar mais esclarecimentos à sociedade e aos pacientes sobre a doença.

### 2.2.1 Diagnóstico

Avanços no diagnóstico e monitoramento da atividade da doença favoreceram a identificação precoce e o tratamento nas fases iniciais da doença, visando à redução da destruição articular e melhoria dos desfechos (BRASIL, 2019). O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença, prevenção da incapacidade funcional e lesão articular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019).

De forma geral, segundo o Colégio Americano de Reumatologia e adotado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, o diagnóstico é feito quando pelo menos 4 dos seguintes critérios estão presentes por pelo menos 6 semanas:

- Rigidez articular matinal durando pelo menos 1 hora;
- Artrite em pelo menos três áreas articulares;
- Artrite de articulações das mãos: punhos, interfalangeanas proximais (articulação do meio dos dedos) e metacarpofalangeanas (entre os dedos e mão);
- Artrite simétrica (por exemplo no punho esquerdo e no direito);
- Presença de nódulos reumatoides, Presença de Fator Reumatoide no sangue;
- Alterações radiográficas: erosões articulares ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Na avaliação laboratorial, o fator reumatoide pode ser encontrado em cerca de 75% dos casos já no início da doença. Anticorpos contra filagrina/profilagrina e anticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico são encontrados nas fases mais precoces da doença mas apresentam um custo maior. As provas de atividade inflamatória como o VHS e a proteína C reativa correlacionam-se com a atividade da doença. Exames de imagem como radiografias, ultrassonografias, tomografias, ressonância, podem ser solicitados após a avaliação do quadro clínico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019).

A Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017, que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide expõe que o diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares, e que nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico. A seguir, estão apresentadas as considerações sobre o diagnóstico da AR, em consonância com o novo protocolo clínico:

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, determinando deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Entre os achados tardios, podem-se identificar desvio ulnar dos dedos, hiperextensão das articulações interfalangiadas proximais (IFP) e flexão das interfalangiadas distais (IFD), flexão das IFP e hiperextensão das IFD, aumento de volume do punho e das articulações meta- carpofalangianas (MCF) com atrofia interóssea dorsal, joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), hiperextensão das articulações metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD, deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos e pés planos (arco longitudinal achatado) (BRASIL, 2017).

O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial, geralmente, manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano surgem, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional (BRASIL, 2017).

As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perfurante, entre outras) correlacionam-se com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença (BRASIL, 2017).

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) têm importância diagnóstica e prognóstica. Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de 3 anos de acompanhamento de pacientes com AR. Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica (BRASIL, 2017).

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado, este é um exame não utilizado na rotina assistencial (BRASIL, 2017).

Em suma, o Protocolo adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR: o diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares; o diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras; a titulação de FR é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial; a titulação de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP) é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, e deve ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica; a avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) deve ser solicitada na suspeita clínica de AR; radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia; algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento de AR; e na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados (BRASIL, 2017).

Dessa forma, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem (BRASIL, 2017).

### 2.2.2 Tratamento

Nas duas últimas décadas, avanços significativos em estudos em nível molecular ou celular têm elucidado o processo inflamatório da AR como a identificação de citocinas que direcionam a inflamação sinovial crônica (por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6). Conseqüentemente, inúmeras terapias biológicas direcionadas para alvos específicos têm demonstrado maior efetividade que tratamentos anteriores (BRASIL, 2019). Também houve grande avanço no conhecimento dos mecanismos da doença, do desenvolvimento de novas classes de medicamentos e da implantação de estratégias de tratamento e acompanhamento dos pacientes, quanto do controle intensivo da doença e a intervenção na fase inicial dos sintomas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) anunciou, no dia 14 de setembro de 2017, em mesa redonda, durante o 34º Congresso Brasileiro de Reumatologia, as novas Diretrizes de Tratamento para Artrite Reumatoide (AR), que inclui princípios básicos de conduta e atualiza o arsenal terapêutico, tendo em vista o controle intensivo da doença, considerando eficácia, segurança e custo. O novo documento com recomendações para o tratamento inclui princípios básicos de conduta e abordagem terapêutica, conforme o histórico clínico do paciente, a gravidade da doença e sustentabilidade do tratamento. Pelas essas novas diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o arsenal terapêutico inclui como abordagem inicial:

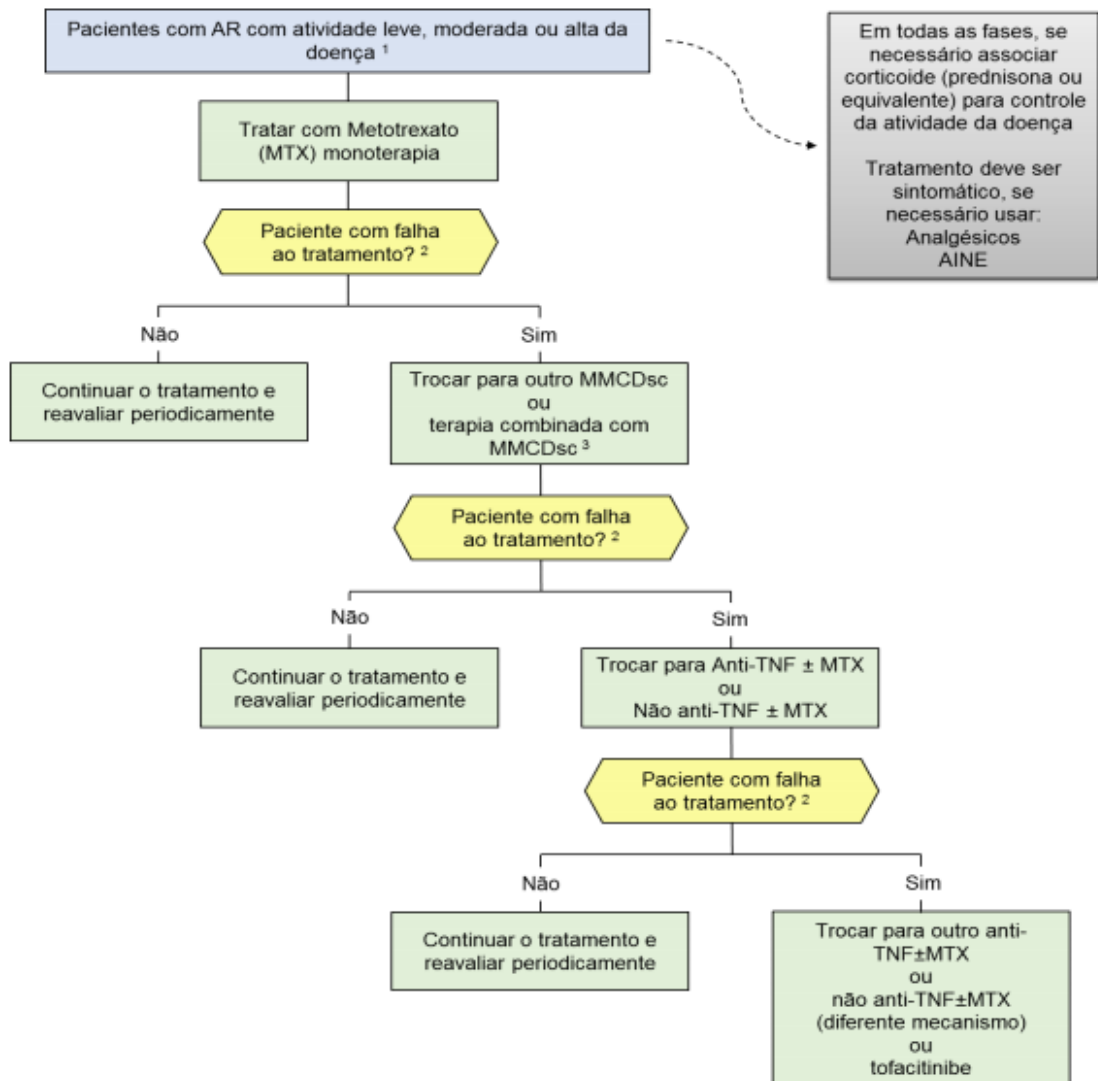
- a) Uso de medicamentos modificadores do curso da doença MMCD sintéticos convencionais, o metotrexato de primeira escolha;
- b) Medicamentos biológicos devem ser adotados quando o paciente não responder ao tratamento inicial (podem ser usados como monoterapia, ou em associação com MTX, sempre considerando a meta de tratamento, o perfil clínico de cada paciente e o grau de atividade da doença);
- c) As novas recomendações de tratamento da SBR incluem um novo medicamento de uma nova classe, inibidor de JAK, uma proteína que tem papel fundamental no desenvolvimento da AR. Pode ser usado após falha de medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos.

Além da abordagem de tratamento, as diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia estabelecem os seguintes princípios: O tratamento do paciente com AR deve ter uma abordagem multidisciplinar, coordenada por um reumatologista, com orientações sobre hábitos de vida, controle rigoroso das comorbidades e atualização do cartão de vacinas. Deve

ser realizado com base em decisões compartilhadas pelo médico e paciente, após os esclarecimentos sobre a enfermidade, as opções terapêuticas disponíveis e, que a meta do tratamento do paciente com AR é o estado persistente de remissão clínica ou, quando não for possível, a baixa atividade da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide (2019) a primeira linha de escolha para o tratamento é pelo Metotrexato, Leflunomida, Sulfassalazina E Hidroxicloroquina (MMCDSC). A segunda linha: Abatacepte, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe, Tocilizumabe Ou Tofacitinibe (MMCDbio). Existe ainda, uma terceira linha de tratamento, contudo é feita caso haja falha terapêutica ou toxicidade inaceitável ao (s) medicamento(s) da segunda linha. Independentemente das linhas de tratamento escolhida, devem ser prescritos os glicocorticoides e/ou AINEs para o controle sintomático. Os AINEs disponíveis no SUS são o ibuprofeno e naproxeno (BRASIL, 2019). O fluxograma de tratamento está descrito na Figura 4.

Figura 4 - Fluxograma para o tratamento da artrite reumatoide



<sup>1</sup> Tratamento com meta terapêutica: remissão ou baixa atividade da doença (reavaliar periodicamente).

<sup>2</sup> A falha ao tratamento pode se dar por eventos adversos ou ausência de eficácia (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar eficácia deve aguardar pelo menos 3 meses de tratamento com esquema vigente, não devendo ser trocada de linha terapêutica em intervalo de tempo inferior.

<sup>3</sup> Considerar substituição do uso de MTX injetável ou outras combinações de terapias duplas ou triplas. Considerar MTX injetável, Leflunomida, terapia dupla ou tripla, sem MTX oral.

**Fonte:** BRASIL, 2019.

Na prática clínica, a estratégia de tratamento visando, principalmente, à remissão ou à baixa atividade da doença em pacientes com AR de início recente (menos de 6 meses de sintomas) tem melhorado significativamente os desfechos da AR (BRASIL, 2019).

O paciente precisa receber orientações para melhorar hábitos de vida (cessar tabagismo, reduzir ingestão de bebidas alcoólicas, reduzir peso, incentivar atividade física). Obter tratamento e monitoração das comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e osteoporose). A cobertura vacinal deve ser atualizada. Orientar o uso de meios contraceptivos nos pacientes em fase reprodutiva candidatos a usar MMCD. Ademais, deve-se

considerar a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde, visto que o paciente precisa expressar suas preferências para garantir sua aderência, bem como observar sempre o balanço entre custos e benefícios, facilidade de acesso e educação do paciente (BRASIL, 2019).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de uma de uma revisão integrativa da literatura, cuja finalidade consistiu em reunir e sintetizar as evidências disponíveis em artigos originais produzidos sobre o tema.

Para orientar a formulação da questão norteadora da pesquisa, adotou-se os elementos PCC (População, Conceito e Contexto). Assim, nesta revisão, a população consistiu nos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide, como conceito a definição da doença e o contexto os fatores associados, diagnóstico e tratamento. Com base nesses elementos, definiu-se como pergunta de pesquisa: quais os fatores associados ao aparecimento da Artrite Reumatoide, as principais formas de diagnóstico e tratamento?

Foram também utilizados para classificação dos estudos os níveis de evidências que são caracterizados de forma hierárquica e de acordo com a abordagem metodológica adotada nos estudos (STETLER *et al.*, 1998).

Para o levantamento dos artigos, utilizou-se a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde). Para estratégia de pesquisa foram utilizados os seguintes descritores (DeCS): Artrite Reumatoide (*Arthritis, Rheumatoid*), Doenças Autoimunes (*Autoimmune Diseases*), Diagnóstico (*Diagnosis*), terapia (*therapy*), Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos (*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*).

O cruzamento de todos descritores foi realizado com auxílio dos operadores booleanos: “AND” e “OR”.

Os critérios para a inclusão foram: artigos originais e de revisão que estavam em consonância com os objetivos do estudo e que foram publicados nos últimos 5 anos (de 2014 a 2019) por causa da atualidade dos estudos e realizados no Brasil. Os critérios de exclusão foram: estudos publicados em idioma diferente do português, texto completo não disponível nas bases de dados e trabalhos acadêmicos como monografias, dissertações e teses.

Para selecionar os estudos, primeiramente, foi construída a estratégia de busca (seleção e combinação dos DeCS, MeSH e descritores não controlados); posteriormente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para verificar se os artigos correspondiam ao objetivo da pesquisa; e por fim, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra, para identificar com mais precisão a sua relevância para a pesquisa. Após essa etapa, foram extraídos os dados relevantes para posterior análise.

## 4 RESULTADOS

A partir da associação entre todos os descritores, identificaram-se 115 artigos. Destes, 67 eram duplicados/repetidos; após retirar a duplicidade, restaram 48 artigos. Dos que restaram, 19 foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos, totalizando 29 artigos para leitura na íntegra e, após, houve 12 exclusões pelos motivos: trabalho de conclusão de curso, artigo completo não disponível e artigos que não abordaram sobre o tema do presente estudo. Ao final, obteve-se um total de 17 artigos incluídos.

Os estudos selecionados foram publicados nos anos de 2014 (35,3%), 2015 (29,4%), 2016 (5,9%), 2017 (11,8%), 2018 (11,8%) e 2019 (5,9%). Os tipos de estudos foram transversais (52,9%), Coortes (23,5%), caso-controle (11,8%), revisão (5,9%) e protocolo (5,9%).

Os resultados estão apresentados de acordo com os objetivos do estudo: a) Perfil dos pacientes diagnosticados com Artrite Reumatoide; b) Medidas utilizadas para o diagnóstico clínico e laboratorial da Artrite Reumatoide; c) Efeitos adversos relacionados ao tratamento da Artrite Reumatoide.

### a) Perfil dos pacientes diagnosticados com Artrite Reumatoide

Autores	Principais características dos pacientes com AR
ROMA et al., 2014.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Características sociodemográficas:</i> 61 adultos e 38 idosos. Ambos os grupos predominavam a raça branca, sexo feminino e indivíduos casados.</li> <li>- <i>Duração média da doença:</i> de 10,9 anos para adultos e para os idosos, 15,8 anos.</li> <li>- <i>Presença de comorbidade:</i> maioria hipertensão</li> </ul>
ALMEIDA; ALMEIDA BERTOLO, 2014.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Características sociodemográficas:</i> a média de idade dos pacientes era 47,5 anos.</li> <li>- <i>Duração média da doença:</i> 7,7 anos.</li> <li>- <i>Sintomas apresentados pelos pacientes:</i> respiratórios, sicca foi o envolvimento extra- articular, nódulos reumatoides, fibrose, pleurite, alterações intersticiais, Síndrome de Sjögren, bem como envolvimento pulmonar, vasculite e fenômeno de Raynaud.</li> </ul>

	<p>- <i>Medicação em uso</i>: esteroides orais, metotrexato (MTX), hidroxicloroquina, leflunomida e anti- TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Todos os pacientes atendiam aos critérios de</p>
SONTAG et al., 2017.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média de 52,72, 69 (86,25%) dos participantes do sexo feminino e 11 (13,75%) do sexo masculino.</p> <p>- <i>Atividade da doença</i>: moderada (55%), baixa (22,5%) e alta (22,5%).</p> <p>- <i>Sinais e sintomas apresentados</i>: alterações de humor nos domínios raiva, tensão e vigor, o grupo classificado em alta atividade da doença apresentou os piores quadros de humor.</p>
ARMANINI et al., 2015.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: média de idade de 54,78.</p> <p>- <i>Tempo médio de diagnóstico</i>: 11,52 anos.</p> <p>Queixa principal: dor somente nas articulações de membros superiores e inferiores, dor em ambas as articulações.</p> <p>- <i>Atividade da doença</i>: moderada.</p>
FURTADO et al., 2015.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média de 47,6 anos.</p> <p>- <i>Duração média da doença</i>: 11,2 anos.</p> <p>- <i>Tratamento</i>: Infiltração monoarticular, infiltração pauciarticular e infiltração poliarticular.</p>
ZANGHELINI et al., 2014.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média de 46 anos.</p> <p>- <i>Medicamentos em uso</i>: infliximabe e anti-TNF-<math>\alpha</math>, adalimumabe e etanercepte.</p>
NAGAYOSHI et al., 2018.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: média de idade de 64,4 anos.</p> <p>Houve prevalência de pacientes do sexo feminino (87,8%).</p> <p>Tempo de diagnóstico da doença: variou de dois a 33 anos, com média de 13,5 anos.</p> <p>- <i>Atividade da doença</i>: moderada.</p> <p>- <i>Estado funcional</i>: menor deficiência no domínio Higiene e maior deficiência nos domínios outras atividades do dia a dia, Alcance e Pegada.</p>

LORENÇO; ROMA; ASSIS, 2015.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média de 56,28 anos, raça branca e com alguma escolaridade. Foi observada a presença de um sobrepeso.</p> <p>- <i>Duração da doença</i>: variou de dois a 40 anos.</p> <p>- <i>Medicamentos em uso</i>: tomam em média quatro medicamentos por dia, e 27 deles tomam algum medicamento modificador do curso da doença biológica.</p> <p>- <i>Observação</i>: foi observado que quanto maior a idade do paciente, pior seu desempenho nos testes físicos realizados.</p>
OLIVEIRA et al., 2015.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média de 50,6 e IMC de 26,87 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>- <i>Outros resultados do estudo</i>: Os pacientes com artrite reumatoide tiveram resultados estatisticamente piores no teste de dinamometria isocinética para todos os movimentos do tornozelo. A relação de força muscular entre flexores dorsais e flexores plantares foi diferente nos dois grupos. Nos dois grupos, os músculos flexores plantares eram estatisticamente mais fortes do que os flexores dorsais.</p>
COSTA et al., 2015.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: média de idade foi de 49,7 anos, e, a maioria era casada. Com relação à escolaridade, 4,4% das pacientes eram analfabetas, 32,3% apresentavam entre um e sete anos de educação formal e 63,2% referiam escolaridade superior.</p> <p>- <i>Medicamentos em uso</i>: DMCD sintéticas e DMCD biológicos (influximabe, adalimumabe, abatacepte e rituximabe).</p>
SÁ et al., 2018.	<p>- <i>Características sociodemográficas</i>: idade média 45,5 anos.</p> <p>- <i>Resultados dos exames realizados</i>: 67,1% apresentaram positividade para o fator reumatoide e 55,4% para o anticorpo anticitrulina. Verificou-se uma associação entre a positividade destes anticorpos e o diagnóstico de AR.</p> <p>- <i>Medicamentos em uso</i>: etanercept foi o agente biológico utilizado na maioria dos doentes. Em 6 meses de tratamento biológico, verificou-se uma redução significativa dos valores da velocidade de</p>

	sedimentação, da proteína C reativa e do <i>Disease Activity Score</i> (DAS28).
--	---

### **b) Medidas utilizadas para o diagnóstico clínico e laboratorial da Artrite Reumatoide**

A radiografia convencional é o método mais utilizado para a avaliação dos danos estruturais na AR, porém o método não é sensível para demonstrar alterações precoces. Pela radiografia, é observada redução do espaço articular e erosão óssea. A presença de erosão óssea é um fator de risco para o desenvolvimento de limitação funcional. Os locais mais acometidos são as articulações metacarpofalangeanas, metatarsfalangeanas, interfalangeanas proximais e processos estiloides da ulna e rádio. A ultrassonografia é um exame que permite a avaliação de tecidos moles, confirmando a presença excessiva de líquido sinovial nas articulações, anormalidades estruturais de tendões, ligamentos e erosões ósseas superficiais. Técnicas como Doppler podem ajudar na avaliação de atividade da doença, diferenciando tecido inflamatório ativo (pannus) de inativo. A ressonância magnética é um método de imagem sensível que permite avaliar todas as estruturas acometidas e detectar erosões ósseas precoces (até três anos antes das radiografias convencionais) (CARVALHO; CARDOSO; ERRANTE, 2016).

No estudo de Pereira e colaboradores (2017), o diagnóstico clínico de 60 pacientes portadores de AR foi realizado pelos seguintes sintomas apresentados: artralgia foi a manifestação mais comum, presente em 100% dos casos. O edema articular esteve presente em 86,7% e a rigidez matinal em 76,7% dos pacientes. Ao diagnóstico, 30% dos pacientes já apresentavam algum grau de limitação funcional. As articulações das mãos e punhos foram as principais articulações acometidas. O medicamento imunomodulador mais utilizado foi o metotrexato (MTX), em associação ou combinado com outras medicações, somando-se o uso em um total de 79,9%. Dentre as medicações combinadas ao MTX, os antimaláricos foram os mais observados (46,6%).

Em um outro estudo, realizaram-se provas de atividade inflamatória. Ao diagnóstico em pacientes com AR, o resultado da velocidade de hemossedimentação (VHS) encontrava-se dentro da faixa de normalidade (<20 mm/h) em 23,3% dos pacientes ao passo que a proteína C-reativa (PCR) se encontrava normal (<6mg/dL) em 45%. Após seis meses de tratamento, esse número aumentou respectivamente para 53,3% e 83,3%. Ao diagnóstico, apenas 14 pacientes (23,3%) apresentaram fator reumatoide (FR) positivo. Ao diagnóstico, 32 pacientes não possuíam qualquer alteração radiológica. Entre os que apresentavam alteração, o

desalinhamento ósseo correspondeu ao principal comprometimento observado, presente em 14 pacientes (PEREIRA *et al.*, 2017).

De acordo com Sá e colaboradores (2018), os critérios de diagnóstico de AR em 74 pacientes foram: Rigidez matinal (98,6%); Artrite das articulações das mãos (93,2%); Artrite simétrica (81,1%); Artrite em 3 ou mais articulações (83,8); Nódulos reumatoides (18,9%); FR positivo (75,7%) e Alterações radiológicas (68,9%).

### c) Efeitos adversos relacionados ao tratamento da Artrite Reumatoide

Os principais medicamentos e seus respectivos efeitos adversos apresentados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (2019) são:

- **Metotrexato – MTX:** os efeitos adversos mais frequentemente observados são anemia, neutropenia, náuseas e vômitos, mucosite e elevação de enzimas hepáticas. A pneumonia intersticial é uma manifestação menos frequente.
- **Sulfassalazina – SSZ:** os efeitos colaterais incluem intolerância gastrointestinal (anorexia, náuseas, vômitos), exantema cutâneo, elevação de enzimas hepáticas, úlceras orais e mielossupressão (leucopenia com neutropenia). Raramente observam-se pneumonia de hipersensibilidade, manifestações neurológicas ou alterações da fertilidade masculina. A maioria dos efeitos é de caráter benigno, reversível com a retirada da droga.
- **Leflunomida – LEF:** os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, alterações das enzimas hepáticas, exantema cutâneo e HAS. Está contraindicada para mulheres em idade fértil que não estejam utilizando métodos anticoncepcionais, e para pacientes com insuficiência renal e hepatopatias. A gestação e a amamentação estão formalmente contraindicadas nas pacientes em uso da LEF. Sua suspensão é recomendada até dois anos antes de uma possível gravidez. Em casos de intercorrências, em especial na gravidez, a LEF pode ser eliminada com a utilização de colestiramina na dosagem de 8 g, três vezes ao dia, por 11 dias.
- **Antimaláricos (difosfato de cloroquina – DCQ e sulfato de hidroxicloroquina – HCQ):** os efeitos colaterais são diversos e incluem intolerância gastrointestinal (náuseas, vômitos, dor abdominal), hiperpigmentação da pele, cefaleia, tontura, miopatia e retinopatia. Este último é infrequente, mas indica-se monitoração oftalmológica regular

(avaliação inicial e anual após cinco anos, ou anual desde o princípio, se houver fatores de risco: pacientes com disfunção renal ou hepática, com maculopatia, idosos ou dose cumulativa superior a 1000 g para o HCQ ou 460 g para o DCQ).

- ***Infliximabe – IFX:*** Os efeitos adversos incluem reações infusionais para as drogas IV (febre, calafrios, dor torácica, oscilação de pressão arterial, dispneia, prurido e/ou urticária) e manifestações nos locais de injeção para as drogas SC (eritema, prurido, dor local e/ou urticária). Essas drogas aumentam a chance de infecções, especialmente no primeiro ano de uso, incluindo infecções graves e aquelas causadas por patógenos intracelulares (como bacilo da tuberculose, listeria, histoplasma, micobacterias atípicas e legionella), além de disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites cutâneas, doença pulmonar intersticial e eventual aumento do risco de linfoma.
- ***Rituximabe – RTX:*** Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais, que acometem 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% na segunda infusão. Complicações infecciosas podem ocorrer, bem como pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia.
- ***Tocilizumabe – TOCI:*** pode ocasionar neutropenia, plaquetopenia e elevação de transaminases como efeitos adversos dosedependentes. Pode ainda ocorrer elevação do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade, bem como aumento da ocorrência de infecções. Deve-se evitar sua utilização em pacientes com maior chance de perfuração intestinal, como indivíduos com doença diverticular do cólon.

Foram avaliados 1.256 pacientes, ou 1.552 tratamentos, 415 no grupo controle, 942 no grupo anti- TNF e 195 no grupo outros biológicos. O tempo de exposição aos medicamentos foi de 981 pacientes- ano para o grupo controle, 1.744 pacientes- ano para o grupo anti- TNF e 336 pacientes- ano para o grupo outros biológicos. Entre os anti- TNF, o maior número de tratamentos (366, 39%) e o maior tempo de exposição (676 pacientes- ano) ocorreu com ADA, seguido por IFX (293, 31%; 547 pacientes- ano) e ETN (n = 283, 30%; 521 pacientes- ano). Não houve diferença entre os três grupos com relação a sexo, idade e tempo de doença (p = 0,6). Houve um caso de TB no grupo controle e cinco casos no grupo anti- TNF, com incidência, respectivamente, de 1,01/1.000 pacientes- ano e 2,86/1.000 pacientes- ano. O ADA apresentou incidência de 4,43 casos/1.000 pacientes- ano, seguido por ETN (1,92 casos/1.000 pacientes- ano) e IFX (1,82 casos/1.000 pacientes- ano). Não foram observados casos de tuberculose no grupo outros biológicos. Com relação ao grupo controle, o risco relativo (RR)

de desenvolver tuberculose associada ao uso de anti- TNF foi de 2,83, esse foi maior nos indivíduos tratados com ADA (RR = 4,43). O caso de TB no grupo controle ocorreu após 18 meses de exposição ao tratamento com MMCDs. Nesse caso, não havia sido feita triagem ou quimioprofilaxia. O grupo anti- TNF apresentou tempo de exposição de  $27,2 \pm 11,0$  meses até a ocorrência de TB,  $22,7 \pm 10,4$  para ADA e 31 e 40 meses para ETN e IFX, respectivamente (YONEKURA *et al.*, 2017).

Em um relato de caso, uma paciente feminina, 50 anos, com história de AR erosiva e fator reumatoide positivo há 16 anos, fez uso de diversas drogas modificadoras do curso de doença (DMCDs), incluindo hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexate (MTX), leflunomida e terapia de combinação com MTX 25 mg/dia sem subcutâneo e leflunomida 20 mg/dia. Após falha terapêutica e intolerância gastrointestinal ao MTX, a paciente iniciou tratamento com infliximabe. Optou-se, então, pelo início de infliximabe associado à leflunomida. Na ocasião, o RX de tórax era normal e o PPD de 10 mm. Foi introduzida isoniazida 300 mg/dia como prevenção de reativação de tuberculose latente. Após 15 dias da segunda dose de infliximabe, a paciente evoluiu com febre, tosse seca, dor torácica ventilatória dependente e dispneia. Foi internada apresentando hipoxemia e consolidações alveolares em hemitórax esquerdo. O lavado broncoalveolar foi negativo para fungos e BAAR, bem como resultado do anti-HIV. O diagnóstico de legionellose foi confirmado por pesquisa positiva para antígeno *L. pneumophila* na urina. Evoluiu com melhora do quadro após quatro semanas do uso combinado de macrolídeo e quinolona. Manteve atividade persistente (DAS 28 > 5,1) a despeito da associação de metotrexato e leflunomida utilizados como opção terapêutica. Um ano após a resolução do quadro infeccioso, reiniciou infliximabe, mantendo desde então remissão clínica (DAS 28 < 2,6) sem novas intercorrências infecciosas (GIASSI *et al.*, 2014).

Destaca-se, ainda, que os motivos para suspensão do tratamento da AR no estudo de Sá e colaboradores (2018) foram: Gravidez (13,3%); Neoplasia (6,7%); *S.lupus-like* (6,7%); Abandono (33,3%); Morte (13,3%); Mudança de residência (13,3%); Edema de língua (6,7); e Cefaleias e tonturas (6,7%).

## 5 DISCUSSÃO

Em relação ao perfil dos pacientes com AR, os principais resultados encontrados nesta revisão foram: a maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com média de idade variando 47,5 anos a 64,4 anos. Alguns pacientes foram classificados para síndrome de Sjögren. Os pacientes com AR tiveram resultados estatisticamente piores no teste de dinamometria isocinética para todos os movimentos do tornozelo. Pacientes também apresentaram positividade para o fator reumatoide e para o anticorpo anticitrulina. Para o diagnóstico da AR, pode ser realizada a radiografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética, bem como verificada a presença de sinais e sintomas como artralgia e rigidez matinal. Os principais grupos de medicamentos usados para tratar AR causam efeitos adversos, tais como sintomas infecciosos.

Como já descrito anteriormente, a Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e degenerativa, caracterizada principalmente pelo comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas. De acordo com a literatura, a incidência da doença é 2 a 3 vezes maior em mulheres acima de 40 anos (NAGAYOSHI *et al.*, 2018; SANTA CRUZ, 2019; VARELLA, 2019) e esse perfil gera impacto social, visto que acomete indivíduos em idade produtiva, consequentemente causa limitações que levam ao afastamento das atividades laborais que, podem atingir mais de 60% dos pacientes, após 15 anos da doença (NAGAYOSHI *et al.*, 2018). A forma juvenil da AR tem início antes dos 16 anos, acomete número menor de articulações e provoca menos alterações no exame de sangue (VARELLA, 2019).

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que se caracteriza principalmente pela manifestação de secura ocular e na boca associadas à presença de autoanticorpos ou sinais de inflamação glandular. Assim, os linfócitos invadem vários órgãos e glândulas, principalmente as glândulas lacrimais e salivares, produzindo um processo inflamatório, o qual impede as funções normais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019b). As manifestações correspondem à chamada "síndrome sicca", tendo também maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta décadas de vida, e as mulheres são mais acometidas do que os homens (FELBERG; DANTAS, 2006).

Em relação ao teste de Dinamometria isocinética, também conhecido como avaliação isocinética computadorizada ou avaliação muscular computadorizada, tem como objetivo a mensuração da força e resistência desenvolvida pelos grupos musculares em todos os segmentos do corpo e a musculatura (CENTRO DE REUMATOLOGIA E ORTOPEDIA BOTAFOGO,

2019). O teste faz uma análise muscular, realizada por meio de um aparelho chamado Dinamômetro Isocinético Computadorizado que registra o trabalho realizado através do movimento articular e, assim, identifica os possíveis desequilíbrios e déficits musculares que levam ao desgaste prematuro das articulações, fornecendo-nos dados de força, potência e resistência muscular, proporcionando orientação e direcionamento na reabilitação e/ou treinamento muscular. Quando se avalia uma articulação específica e detecta o déficit, pode-se traçar um treinamento específico, visando ao déficit de cada indivíduo. Por meio dessa avaliação, é possível avaliar as articulações do ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho, tornozelo e coluna lombar. As avaliações são realizadas sempre se comparando os dois membros, para que se tenha um lado referência (ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA, 2017).

O fator reumatoide (FR) é um autoanticorpo que pode ser produzido em algumas doenças autoimunes e que reage contra o IgG, formando imunocomplexos que atacam e destroem tecidos saudáveis, como a cartilagem das articulações, por exemplo. Assim, a identificação de fator reumatoide no sangue é importante para investigar a presença de doenças autoimunes, que normalmente apresentam valores elevados dessa proteína. O exame de fator reumatoide é positivo, quando seus valores estão acima de 1:80 que sugere artrite reumatoide, ou entre 1:20 e 1:80 que pode significar a presença de outras doenças (LEMOS, 2007).

No que se refere ao anticorpo anticitrulina, o qual também é denominado como Anticorpo citrulina Anticorpo anticitrulina Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico ou Anti CCP, este tem a função de auxiliar no diagnóstico de AR, além de diferenciá-la de outros tipos de artrite, também pode ser usado para ajudar avaliar o prognóstico de um paciente com AR. O teste do anticorpo do peptídeo citrulinado cíclico (CCP) é um ensaio relativamente novo que detecta a presença de anticorpos de citrulina no sangue. Esses autoanticorpos são proteínas produzidas pelo sistema imune em resposta a uma ameaça percebida a partir da citrulina. A citrulina, um aminoácido pouco comum, é produzida quando o aminoácido arginina é alterado. Especula-se que a conversão da arginina em citrulina possa ter alguma relação com o processo inflamatório autoimune observado nas articulações daqueles com artrite reumatoide (AR). De acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (MOTA, 2013), os anticorpos CCP podem ser detectados em cerca de 50% a 60% dos pacientes com AR inicial, logo com três a seis meses após o início dos sintomas. Nesse sentido, o FR é o principal teste de sangue utilizado para detectar AR e para diferenciá-la de outros tipos de artrites e processos inflamatórios. Entretanto, a sensibilidade e especificidade do FR não são ideais. O exame pode ser negativo em pacientes com sinais clínicos de AR e positivo em pacientes sem sinais. Estudos têm demonstrado que o

CCP tem uma sensibilidade e especificidade que é igual ou maior que o FR e com maior possibilidade de ser positivo na fase inicial da AR (LAB TESTS ONLINE, 2019).

Existem duas maneiras de tratar a doença: o tratamento farmacológico e o não-farmacológico. No primeiro, são usados medicamentos que têm potencial para ajudar a aliviar os sintomas e aqueles com potencial para mudar o curso da doença. Alguns dos medicamentos afetam o sistema imunológico ou têm efeitos colaterais, por isso recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso durante o tratamento. No tratamento não-farmacológico, são utilizados programas de exercícios que podem contribuir para a prevenção de deformidades e a manutenção da massa muscular, embora eles devam ser iniciados cuidadosamente se o processo inflamatório agudo ainda estiver ativo. Também são utilizados dispositivos, como sapatos ortopédicos que podem auxiliar nas tarefas diárias. Aparelhos para mobilização podem poupar a articulação em locais específicos de inflamação (VIEIRA; VIEIRA, 2019). Quanto ao tratamento farmacológico, os anti-inflamatórios são a base do tratamento, seguidos de corticoides para as fases agudas e drogas modificadoras do curso da doença, a maior parte delas imunossupressoras. Mais recentemente os agentes imunobiológicos passaram a compor as opções terapêuticas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2019a).

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune com causa desconhecida, definida pela destruição e deformidades das articulações e das cartilagens e, conseqüentemente, afeta a qualidade de vida dos indivíduos, pois é uma doença incapacitante. Nesse sentido, o presente estudo possibilitou conhecer a fisiopatologia, os sinais e sintomas, o diagnóstico e tratamento da AR.

Observou-se que AR é uma doença incapacitante a qual traz sérios prejuízos para os indivíduos, família, sociedade, além dos gastos com a saúde. Portanto, conhecer a sua fisiopatologia, bem como os sinais e sintomas é importante para o diagnóstico e tratamento precoce da doença. Ademais, sua identificação em estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado conferem melhores resultados terapêuticos e prognósticos dos casos; junto a isso, o cuidado com o paciente deve seguir as práticas embasadas em evidências.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. S. T. M.; ALMEIDA, J. V.M.; BERTOLO, M. B. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil—avaliação de 98 pacientes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 5, p. 360-365, 2014.
- ARMANINI, K.K. et al. Avaliação da destreza manual em indivíduos com artrite reumatoide. **Acta fisiátrica**, v. 22, n. 4, p. 166-171, 2015.
- ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA. **Dinamometria Isocinética**. 2017. Disponível em: <<https://www.hcor.com.br/exames-e-consultas/exames-diagnosticos/dinamometria-isocinetica/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.
- BIANCHI, W. A. et al. Análise da associação da fadiga com variáveis clínicas e psicológicas em uma série de 371 pacientes brasileiros com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 54, n. 3, p. 200-207, June 2014.
- BLOG FISIOTERAPIA. **Tratamento Fisioterapêutico da Artrite Reumatoide Juvenil**. Maio, 2017. Disponível em: <<https://blogfisioterapia.com.br/artrite-reumatoide-juvenil/>>. Acesso em: 02 jul. 2019.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria Conjunta N° 15, de 11 de dezembro de 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2017.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Nota Técnica N° 411/2018-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS**. 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide**. 2019. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio\\_PCDT\\_Artrite\\_Reumatoide\\_CP21\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_PCDT_Artrite_Reumatoide_CP21_2019.pdf)>. Acesso em: 02 jul. 2019.
- CARVALHO, C. H. F.; CARDOSO, C. F.; ERRANTE, P. R. Aspectos gerais e tratamento farmacológico da artrite reumatoide. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 33, p. 122-132, 2017.
- CENTRO DE REUMATOLOGIA E ORTOPEDIA BOTAFOGO. **Avaliação isocinética está disponível no CREB**. 2019. Disponível em: <<https://www.creb.com.br/rio/avaliacao-isocinetica-esta-disponivel-no-creb/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.
- COSTA, T. F. et al. Prevalência de disfunção sexual entre pacientes acompanhadas na coorte Brasília de artrite reumatoide inicial. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 55, n. 2, p. 123-132, Apr. 2015.
- DUMBRA, G. A. C. et al. Artrite Reumatoide de apresentação incomum. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 51, n. 3, p. 203-206, 2018.
- ENTEZAMI, P. et al. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. **Hand clinics**, v. 27, n. 1, p. 1-10, 2011.

FELBERG, S.; DANTAS, P. E. C. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 69, n. 6, p. 959-963, Dec. 2006.

FELSON, D. T. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world. *Arthritis Res Ther*, v. 10, n. 1, p. 106, 2008.

FURTADO, R. N. T. et al. Infiltrações intra-articulares de triancinolona hexacetonida na artrite reumatoide: preditores de melhora a curto e longo prazo. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 55, n. 3, p. 216-222, June 2015.

GIASSI, K. S. et al. Pneumonia por Legionella após uso de Infliximabe em paciente com Artrite Reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 54, n. 5, p. 397-399, out. 2014.

GOELDNER, I. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis patients and relatives from Brazil. *Rheumatology (Oxford)*, v. 49, n. 8, p. 1590-3, 2010

GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.

JUDAS, F. **Artrite Reumatoide: o ponto de vista do ortopedista**. 2006. Disponível em: <<http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1178/1/Artrite%20Reumatoide.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2019.

KLARESKOG, L.; CATRINA, AI.; PAGET, S. Rheumatoid arthritis. **Lancet**. 2009; 373:659-72

LAB TESTS ONLINE. **CCP**. 2019. Disponível em: <<https://labtestsonline.org.br/tests/ccp>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

LEMOS, M. **O que é o fator reumatoide e como interpretar o resultado**. Tua saúde, 2007. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/fator-reumatoide/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

LIPSKI, P. E. Rheumatoid arthritis. In: Kasper DL, Braunwald. E, Fauci AS, et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. International edition, 14th ed., New York: McGraw Hill, 1998.

LOURENCO, M. A.; ROMA, I.; ASSIS, M. R. Correlação entre instrumentos de avaliação da funcionalidade e equilíbrio em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. bras. educ. fís. esporte**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 345-353, Sept. 2015.

MARQUES-NETO, J. et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol.**, v. 33, p. 33:169-73, 1993.

MELHOR COM SAÚDE. **Existe cura para a artrite reumatoide?** Dez. 2013. Disponível em: <<https://melhorcomsaude.com.br/cura-artrite-reumatoide/>>. Acesso em: 02 jul. 2019.

MOTA, L. M. H et al . Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 53, n. 2, p. 141-157, 2013.

MOTA, L. M. et al. Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol.**, v. 52, n. 2, p.152-74, 2012.

MOTA, L.M.; LAURINDO, I.M.; SANTOS NETO, L.L. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol.**, v. 50, n. 3, p. 235-48, 2010.

MOURA, M. C. et al. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 52, n. 5, p. 686-694, 2012.

NAGAYOSHI, B. A. et al. Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 44-52, Feb. 2018.

OLIVEIRA, L. M. et al. Acompanhamento da capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide por três anos. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 55, n. 1, p. 62-67, 2015.

PEREIRA, M. S. et al. Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico, laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatoide em um ambulatório-escola de Teresina, Piauí. **Archives of health investigation**, v. 6, n. 3, 2017.

ROMA, I. et al. Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 54, n. 4, p. 279-286, 2014.

SA, A. et al. Impacto dos Agentes Biológicos em Doentes com Artrite Reumatoide. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 25, n. 3, p. 201-207, set. 2018.

SANTA CRUZ HOSPITAL. **Mulheres são duas vezes mais afetadas pela artrite reumatoide.** São Paulo, 2019. Disponível em:<  
[http://www.hospitalsantacruz.com.br/sistema/ck/files/Mulheres%20sao%20duas%20vezes%20mais%20afetadas%20pela%20artrite%20reumatoide\(1\).pdf](http://www.hospitalsantacruz.com.br/sistema/ck/files/Mulheres%20sao%20duas%20vezes%20mais%20afetadas%20pela%20artrite%20reumatoide(1).pdf)>. Acesso em: 07 jul. 2019.

SHINOMIYA, F. et al. Life expectancies of Japanese patients with rheumatoid arthritis: a review of deaths over a 20-year period. **Mod Rheumatol**, v. 18, n. 2, p. 165-9, 2008.

SILVA, G. D.et al. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro , v. 23, n. 4, p. 1241-1253, Apr. 2018 .

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Artrite Reumatoide.** 2019a. Disponível em: < <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/>>. Acesso em: 02 jul. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Síndrome de Sjögren.** 2019b. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/sindrome-de-sjogren/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Novas Diretrizes de Tratamento de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia.** 2017. Disponível em: <

<https://www.reumatologia.org.br/noticias/novas-diretrizes-de-tratamento-de-artrite-reumatoide-da-sociedade-brasileira-de-reumatologia/>>. Acesso em: 02 jul. 2019.

SONTAG, I.; et al. Estado de humor na Artrite Reumatoide. **ConScientia e Saúde**, v. 16, n.3, p.:327-334, 2017.

STETLER, C. B. et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Appl Nurs Res**. v. 11, n. 4, p. 1-11, 1998.

TEHLIRIAN, C. V.; BATHON, J. M. **Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestations**. In: STONE, J. H.; CROFFORD, L. J.; WHITE, P. H. Primer on the rheumatic diseases. 30. ed. New York: Springer, 2008. p. 114-21.

TOTH, P.; BERND, R. Leucopenia grave em paciente com artrite reumatoide tratada com combinação de metotrexato e leflunomida. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 54, n. 2, p. 152-154, Apr. 2014 .

UHLIG, T. et al. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in RA patients 1994-2004. **Ann Rheum Dis**, v. 67, n. 12, p. 1710-5, 2008.

VARELLA, D. **Artrite Reumatoide**. Uol, 2019. Disponível em: <<https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/artrite-reumatoide/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

VIEIRA, T.; VIEIRA, D. **Artrite Reumatoide**. Disponível em: <[http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd\\_canal=49146&cd\\_secao=49140&doenca=68174](http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd_canal=49146&cd_secao=49140&doenca=68174)>. Acesso em: 07 jul. 2019.

YONEKURA, C. L. et al. Incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide em uso de bloqueadores do TNF no Brasil: dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas BiobadaBrasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 477-483, 2017.

ZANGHELINI, F. et al. Perfil de pacientes com artrite reumatoide em uso de inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Pernambuco, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 2, p. 251-256, 2015.