

Andréa De Almeida Peduti Batista

Influência da Vitamina D e da Inflamação nos Padrões de Remodelação Ventricular em Pacientes Portadores de Artrite Reumatoide

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do Título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. *Paula Schmidt Azevedo Gaiolla*

Coorientador: Prof. Dr. *Marcos Ferreira Minicucci*

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Batista, Andrea de Almeida Peduti.

Influência da vitamina D e da inflamação nos padrões de remodelação ventricular em pacientes portadores de artrite reumatoide / Andrea de Almeida Peduti Batista. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 40101002

1. Artrite reumatóide. 2. Remodelação ventricular.
3. Vitamina D. 4. Reação em cadeia da polimerase.

Palavras-chave: Agentes biológicos; Artrite reumatoide;
Padrões de geometria; Remodelação cardíaca; Vitamina D.

Epígrafe

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter
novos olhos.”

Marcel Proust

Dedicatória

A minha família (Rodrigo, meu amor eterno; Gabriel e Murilo, meus queridos filhos), que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos e as suas vontades para que eu pudesse realizar esse trabalho. Queria dizer que essa conquista não é só minha, mas nossa! Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e incentivo que vocês me deram. Agradeço pela paciência e compreensão com minha ausência durante essa longa jornada.

Aos meus pais, que sempre me ensinaram a agir com respeito, simplicidade, dignidade, honestidade e amor ao próximo. Por estarem sempre torcendo pelas minhas conquistas, dessa forma os obstáculos foram ultrapassados, vitórias foram conquistadas e alegrias divididas. Muito obrigada!

Agradecimento Especial

À minha orientadora Paula Schmidt Azevedo Gaiolla, o meu agradecimento especial por estar ao meu lado em todos os momentos da realização desse trabalho. Por ter me guiado no caminho da pesquisa, ensinando com toda a sabedoria, tranquilidade e paciência as etapas do trabalho científico, qualidades inerentes a um mestre. Você é um exemplo de mulher, médica, professora e pesquisadora, um exemplo de pessoa admirável a ser seguido. Obrigada pelo incentivo, estímulo e por acreditar e confiar em mim. Levarei comigo para sempre seus ensinamentos e, principalmente, a nossa sincera amizade.

Agradecimientos

Professor Marcos Ferreira Minicucci, gostaria de agradecer pela coorientação desse trabalho. Seus ensinamentos e correções, com tamanha atenção e paciência, foram contribuição fundamental para o término desse trabalho.

Professor Oswaldo Melo da Rocha, obrigada pelo acolhimento em Botucatu e na UNESP, e pela oportunidade de aprendizado, amadurecimento pessoal e profissional. Tenho imensa gratidão e alegria pelo convívio e aquisição de conhecimento. Brilhante professor e grande incentivador ao caminho da pesquisa científica.

Professores Sérgio Paiva e Leonardo Zornoff agradeço pelas valiosas e indispensáveis contribuições no exame geral de qualificação, e também pelos ensinamentos durante os cursos da pós-graduação. É imensa a admiração e respeito que tenho por vocês.

Professores da Pós-Graduação Meliza Goi Roscani, Silméia Garcia Zanati Bazan, Ana Lúcia dos Anjos Ferreira, Marina Politi Okoshi, Katashi Okoshi, Daniela Ponce, muito obrigada pela contribuição científica e por serem exemplos de pesquisadores admiráveis.

Professora Silméia Garcia Zanati Bazan, agradeço pela realização de todos os ecocardiogramas e por suas orientações sobre a metodologia do exame.

Antônio Baccaro, amigo reumatologista, agradeço a sua ajuda na seleção dos pacientes, avaliações reumatológicas, mas principalmente pelo companheirismo de todas as horas.

Nutricionistas Aline, Bruna, Karina e Pamela, muito obrigada pelas avaliações nutricionais realizadas, coletas de sangue, exames laboratoriais e auxílio aos pacientes para completar as etapas desse trabalho.

Elenize Jamas, muito obrigada pelas coletas de sangue e análises realizadas.

Funcionários do Departamento de Clínica Médica, Alexandre, Bruno, Elisângela, Laura, Mário e Renato, e funcionários da seção de pós-graduação e biblioteca, obrigada por estarem sempre dispostos e disponíveis, e pela contribuição de alguma forma ao longo desses anos. Em especial, ao Mário, agradeço pela ajuda na formatação desta tese.

Queridos amigos, agradeço a cada um de vocês, que de pertinho ou de longe, estavam torcendo por mim. Obrigada pelos momentos de descontração e boas risadas durante esses últimos anos.

Aos pacientes, desejo expressar o meu mais profundo e respeitoso agradecimento, por concordarem em participar deste estudo e sem os quais seria impossível a realização do trabalho.

Sumário

Resumo	1
Abstract	4
I. Introdução.....	6
I.I Artrite reumatoide e inflamação.....	7
I.II Artrite reumatoide e coração	11
I.III Artrite reumatoide, vitamina D e coração	14
II. Hipóteses.....	17
III. Objetivo	19
IV. Casuística e método	21
IV.I Delineamento.....	22
IV.II Método	23
IV.II.I Doppler-ecocardiografia transtorácica	23
IV.II.II Determinação da vitamina D no soro	26
Análise Estatística.....	26
V. Resultados e Discussão.....	28
VI. Referências.....	30
VII. Anexos.....	37
Anexo I. Termo de consentimento livre e esclarecido	38
Artigo	40

Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica com envolvimento inflamatório sistêmico e que pode levar a manifestações extra-articulares. A AR pode afetar diretamente o miocárdio sem manifestação clínica típica e os mecanismos subjacentes de dano cardíaco permanecem incertos. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar se a concentração de vitamina D, a atividade da doença, o uso de agentes biológicos e a duração da doença estão associados à remodelação cardíaca em pacientes com AR.

Avaliamos 93 pacientes com AR, seguidos pelo Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, de 2014 a 2016. Foram registrados dados clínicos, incluindo informações demográficas, comorbidades, duração da doença e tipo de tratamento. As concentrações séricas de vitamina D e proteína C reativa (PCR) foram medidas, o índice de atividade da doença (DAS28) foi calculado e o estudo ecocardiográfico transtorácico foi realizado. Os dados foram apresentados em média \pm DP ou mediana (P25-P75). A regressão logística uni e multivariada foi realizada para avaliar fatores (concentração de vitamina D, atividade da doença e tipo de tratamento) associados à remodelação cardíaca avaliada por alteração da geometria cardíaca, aumento do espessura relativa da parede, do índice de massa do ventrículo esquerdo, do átrio esquerdo e disfunção diastólica e sistólica. A regressão multivariada foi ajustada por fatores que poderiam potencialmente influenciar a remodelação cardíaca, como hipertensão, tabagismo, idade, sexo e duração da doença. Para avaliar a influência do tratamento com drogas anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) na remodelação cardíaca, foram selecionados apenas pacientes em uso de metotrexate (MTX), que estavam (MTX-antiTNF) ou não (MTX) em uso de anti-TNF. Esses dois grupos foram comparados com teste t de Student, Man Whitney ou Qui quadrado. Foi considerado nível de significância com $P < 0,05$.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino, hipertensão arterial estava presente em 44% dos mesmos e 25% eram tabagistas. A atividade da doença avaliada pelo DAS28 foi de $2,75 \pm 0,94$, a duração média da doença foi de 96 meses (60-180 meses) e 50% foram tratados com agentes biológicos. A hipertensão é um fator independente associado com a remodelação cardíaca (OR: 9,28; 95% / IC: 2,93-29,3; $p < 0,001$). O tratamento com agente biológico, especialmente anti-TNF, protege da hipertrofia cardíaca (OR: 0,32; 95% / IC: 0,11-0,90; $p = 0,03$) e a vitamina D protege da disfunção diastólica (OR: 0,93; IC: 95% 0,87-0,99; $P = 0,03$). Todos esses modelos foram ajustados por idade, sexo, hipertensão, tabagismo, DAS 28 e duração da doença.

Considerando que a remodelação cardíaca prematura assintomática aumenta os riscos de disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca e mortalidade, é relevante realizar estudo ecocardiográfico em pacientes com artrite reumatoide, especialmente em hipertensos, deficientes em vitamina D e doentes não tratados com agentes biológicos.

Palavras-chave: artrite reumatoide; remodelação cardíaca, padrões de geometria, vitamina D, agentes biológicos.

Abstract

Algumas revistas internacionais exigem exclusividade, inclusive para a publicação do abstract. Portanto, esse não será disponibilizado para o repositório.

Key words: rheumatoid arthritis; cardiac remodeling, geometry pattern, vitamin D, biological agents.

I. Introdução

I.I Artrite reumatoide e inflamação

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune crônica que acomete não apenas articulações, mas também outros órgãos e sistemas. É caracterizada por poliartrite inflamatória simétrica, com proliferação da sinóvia e edema de múltiplas articulações, particularmente das pequenas articulações das mãos e pés. A maioria dos pacientes apresenta rigidez matinal articular maior que uma hora.

A prevalência da doença é de cerca de 1% da população geral, com incidência anual de 30 casos para cada 100.000 indivíduos, afetando todas as raças em qualquer faixa etária. Acomete mais o sexo feminino, em uma proporção de duas a três mulheres para cada homem.

É uma doença de etiologia desconhecida, em que a interação entre a predisposição genética, fatores ambientais e mecanismos imunoinflamatórios é considerada o gatilho responsável pelo início da doença. (1,2)

Ocorre migração de células sanguíneas e de mediadores inflamatórios para o interior das articulações, resultando em hiperplasia sinovial e das células linfóides. *Pannus* é a designação do tecido inflamatório neoformado, a partir da membrana sinovial de uma articulação. Esse tecido vai crescer sobre a cartilagem articular, revestindo-a e ligando-se a ela de tal forma que não é possível ser destacada. Além da invasão de toda a articulação, o *pannus* também invade outros tecidos, como ligamentos, tendões e ossos. As erosões ósseas são um processo irreversível que ocorre precocemente na AR.

A lesão articular erosiva tem início precoce e está bem documentada na artrite reumatoide, e a sua progressão acontece ao longo da evolução da doença, podendo levar à deformidade e incapacidade funcional, com perda da mobilidade. (3)

Mais de um terço dos pacientes podem se tornar incapazes para o trabalho devido à doença, 80% dos pacientes permanecem trabalhando nos primeiros 2 anos da doença e 68% deles após 5 anos de evolução. A expectativa de vida diminui em 3 a 5 anos, especialmente naqueles pacientes com manifestações extra-articulares. (4)

O envolvimento sistêmico está presente em aproximadamente 40% dos pacientes e aparece em algum momento do curso da doença. Inclui sintomas constitucionais, como fadiga, perda de peso e manifestações relacionadas aos órgãos acometidos. Essas manifestações extra-articulares quando presentes relacionam-se a um pior prognóstico. O processo inflamatório sistêmico é o maior preditor de mortalidade nos pacientes com AR. Algumas das manifestações da doença extra-articular como a vasculite, pericardite, pleurite, amiloidose e a síndrome de Felty estão associadas com diminuição da expectativa de vida desses pacientes quando comparado com os pacientes que tem AR, mas sem doença sistêmica. (5–9)

A manifestação articular na AR é caracterizada por sinovite poliarticular, como consequência do processo inflamatório celular e molecular que leva à dor, calor local, hiperemia e edema, devido ao espessamento das células sinoviais e aumento do líquido articular associado a limitação funcional e rigidez das articulações. Inicialmente eram esses sinais e sintomas usados para refletir atividade da doença, como seria a evolução da mesma, e ainda serviam para acompanhar os pacientes na prática clínica.

Atualmente, utilizamos também índices compostos de atividade da doença (ICADs), que são métricas que usam a contagem de articulações com dor e com edema com o propósito principal de uma avaliação mais adequada da atividade inflamatória. No início da década de 90 foi proposto um índice para medida de atividade da AR na prática clínica chamado *Disease Activity Score* (DAS), que leva em consideração o número de juntas dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e/ou avaliação global de saúde ou da atividade da doença feita pelo paciente. Essa contagem originalmente usa o índice articular de Ritchie (26 regiões articulares) para avaliar o número de juntas dolorosas e 44 articulações para avaliar juntas edemaciadas. O DAS28 proposto, posteriormente, passou a usar somente 28 articulações para contagem das juntas edemaciadas e dolorosas e permitiu o uso opcional da proteína C reativa (PCR) como marcador inflamatório em vez da VHS. As articulações incluídas são ombros, cotovelos, punhos, articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas

proximais e os joelhos. Desde então, o DAS28 passou a ser a medida mais usada para avaliação da atividade inflamatória, tanto nos ensaios clínicos quanto na prática clínica diária. (10)

Um grande avanço foi o reconhecimento de que o diagnóstico precoce e tratamento agressivo desde o início da doença melhora substancialmente o resultado final. Dessa forma, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Européia contra o Reumatismo (EULAR) em 2010 atualizaram os critérios de classificação da AR, reconhecendo que os critérios anteriores de 1987 eram insuficientes para diferenciar os diferentes tipos de pacientes, e que classificavam apenas pacientes com doença avançada, portanto levando ao atraso de diagnóstico e tratamento daqueles com doença inicial. (4) Incluíam características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, sendo considerados subótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40%-90% e especificidade de 50%-90%). (11)

O desenvolvimento dos novos critérios foi baseado em coortes de pacientes com artrite precoce e requerem pelo menos uma única articulação clinicamente inchada como critério de entrada na ausência de outras doenças que explicam os sintomas clínicos. Também permitem uma avaliação da extensão do comprometimento articular (articulações sensíveis ou articulações positivas por ultrassom ou ressonância magnética podem ser classificadas como articulações ativas, assim como articulações clinicamente inchadas). As características adicionais são marcadores sorológicos (fator reumatóide e anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico), longa duração dos sintomas (≥ 6 semanas) e marcadores laboratoriais de inflamação sistêmica (VHS e/ou PCR). Um score ≥ 6 classifica o paciente como tendo artrite reumatóide. Lembrando que os novos critérios de 2010 não são diagnósticos, mas classificatórios. Foram validados em muitos contextos e com uma sensibilidade 21% maior do que os critérios anteriores, ao custo de 16% menor especificidade. (12)

A inflamação é o principal alvo terapêutico por estar relacionada com os sintomas clínicos, as lesões articulares, incapacidades e comorbidades. O rápido controle da inflamação pode ajudar no tratamento de grande parte dos pacientes com AR, evitando a progressão da doença, melhorando o prognóstico, com a redução da necessidade de cirurgias ortopédicas, preservação da capacidade de trabalho e melhora da qualidade de vida e bem estar dos pacientes. (13)

O tratamento da artrite reumatóide requer uma abordagem estratégica regular da atividade da doença, realizando adaptações terapêuticas ou alterações de fármacos dentro de um período de tempo estabelecido. Essa estratégia busca a diminuição da atividade da doença ou sua remissão, significando a ausência de sinais e sintomas de atividade de doença inflamatória, abordagem conhecida como “*treat to target*”. (14)

Esse tratamento deve ser feito através do uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), com o intuito de diminuir a inflamação e, por definição, esses medicamentos devem reduzir a progressão do dano estrutural. Essas drogas são divididas em dois grupos: as drogas sintéticas e os agentes biológicos. Os anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos agem como medicamentos sintomáticos. Essas são também as medicações para controle das manifestações sistêmicas. Os agentes biológicos com ação antifator de necrose tumoral α (anti-TNF α), terapias depletoras de células B, bloqueio da coestimulação dos linfócitos T, inibidores do receptor de interleucina 6 (IL-6) ou outros agentes imunomoduladores específicos, são particularmente úteis para o tratamento das manifestações articulares e extra-articulares. (11,12,15)

A utilização das drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), em particular o metotrexate, como droga padrão ouro, associada ou não aos demais DMARDs sintéticos e/ou biológicos, têm aprimorado dramaticamente o sucesso do tratamento da AR. (16) A adição de glicocorticóides em baixas doses aos DMARD convencionais maximizam os efeitos clínicos, funcionais e estruturais. (11,12,17,18)

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas lesões que acompanham a AR são multifatoriais, contando com a participação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo, micronutrientes, etc. (19) A patogênese da sinovite e erosões vem de vias independentes envolvendo a imunidade inata e adaptativa resultando na indução final do dano articular. (15)

O início da inflamação e de sua resposta imune parece acontecer na membrana sinovial, aonde acontece neovascularização e o aparecimento de linfócitos e leucócitos polimorfo nucleares. O TNF- α e a IL-1 são as principais citocinas liberadas pelos macrófagos na articulação desses pacientes. E a partir dessas, estimulam também a produção de interleucina-6 e interleucina-17. Dessa maneira, o aumento de citocinas e as enzimas destroem a cartilagem e levam a expressão de receptor ativador do ligante do Nf κ B (RANKL) que está relacionado à destruição óssea nos pacientes portadores desta doença. (17,18)

Outros estudos evidenciaram que pacientes com AR apresentam elevação de estresse oxidativo observado por maior peroxidação lipídica e menores níveis de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase. (20)

Recentemente observou-se que existe associação entre aumento de estresse oxidativo e inflamação, gerando maior atividade da doença. (19)

I.II Artrite Reumatoide e coração

Pacientes portadores de artrite reumatoide apresentam elevado risco de doença cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais. (21) A principal causa de morte por doenças cardiovasculares em pacientes com AR é devido à doença isquêmica do coração. Vários estudos têm mostrado mais do que o dobro de aumento da frequência de infarto do miocárdio nesses pacientes, quando comparado com indivíduos da mesma idade.

A AR pode ter efeito importante sobre o desenvolvimento de aterosclerose prematura, mesmo na ausência de fatores de risco tradicionais, pois como resultado de inflamação crônica os pacientes também têm dislipidemia, incluindo diminuição do nível de HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol. Os vasos coronarianos estão afetados por aterosclerose levando ao aumento na incidência cumulativa de morte cardíaca súbita e silenciosa, fator mais observado em pacientes com AR em comparação com indivíduos sem AR. Além disso, quando comparados com indivíduos saudáveis, pacientes com AR e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 têm risco semelhante de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, sugerindo que a AR, de forma semelhante ao diabetes, é um importante fator de risco para a doença cardiovascular. (22)

A elevação dos níveis de mediadores inflamatórios é apontada como principal responsável pelo aumento de risco cardiovascular em pacientes com AR.(17) A necrópsia de pacientes com AR evidencia que a presença de aterosclerose não é tão importante, quando comparada a outros pacientes que morreram por doença arterial coronariana. Porém, a inflamação e instabilidade das placas existentes nas coronárias foram bastante evidentes.(23,24) Este fato coloca a inflamação como um dos principais mecanismos envolvidos na lesão cardíaca que acomete pacientes com AR.

Entretanto, as doenças reumáticas auto-imunes, e principalmente a AR, podem causar uma variedade de complicações cardiovasculares que afetam não somente os vasos, mas também válvulas, miocárdio, pericárdio e sistema de condução. Dessa forma, o controle dos fatores de risco cardiovasculares é essencial, juntamente com o tratamento agressivo com agentes modificadores do curso da doença para melhorar o prognóstico destes pacientes a longo prazo. (22)

Dessa maneira, a AR também predispõe os pacientes ao risco de doenças do miocárdio, embora normalmente não resultem em manifestações clínicas. Os pacientes têm risco aumentado de disfunção do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, independentemente de fatores de risco tradicionais para a doença vascular.

A etiologia da insuficiência cardíaca em pacientes com AR é incerta. A lesão cardíaca causada por inflamação não decorre, necessariamente, de isquemia coronariana. É possível que mediadores inflamatórios atuem diretamente no coração, induzindo ao processo de remodelação cardíaca.(25,26) Após a agressão inicial, que pode ser a inflamação, desencadeia-se o processo de remodelação, caracterizado por

alterações bioquímicas, celulares e moleculares, levando a mudanças na massa, forma, tamanho e geometria do coração. Consequentemente, se a agressão não for interrompida resultará em prejuízo da função cardíaca diastólica e/ou sistólica.(27)

As alterações de massa cardíaca podem ser observadas na hipertrofia ou hipotrofia cardíaca. As anormalidades de forma e tamanho podem ser vistas quando o coração apresenta-se aumentado e dilatado. As alterações de geometria são observadas pela relação da espessura relativa da parede (ERP) e da massa do ventrículo esquerdo (MVE). Portanto, quando se evidenciam alterações na geometria cardíaca observam-se 4 diferentes padrões de remodelação:(28)

- λ normal – MVE e ERP normais
- λ remodelação concêntrica – MVE normal e ERP aumentada
- λ Hipertrofia excêntrica – MVE aumentada e ERP normal ou reduzida
- λ Hipertrofia concêntrica – MVE aumentada e ERP aumentada

A relevância da apresentação dos diferentes padrões de geometria tem sido discutida. Alguns trabalhos sugerem que cada padrão anormal de geometria associa-se a diferentes repercussões clínicas. Por exemplo, o padrão de remodelação concêntrica parece não estar associado à disfunção diastólica ou sistólica. Por outro lado, a hipertrofia concêntrica está relacionada com disfunção diastólica, medida através do fluxo transmitral. A hipertrofia excêntrica, por sua vez, está associada à disfunção sistólica.(28) Recentemente, Lieb W. et al acompanharam 4492 pacientes por 4 anos e observaram que as mudanças de padrão de geometria são comuns e dinâmicas. Adicionalmente, a progressão do padrão de geometria associou-se com maior risco cardiovascular e de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.(29)

Em relação às alterações cardíacas diferentes da doença cardiovascular, em pacientes com artrite reumatoide, existem controvérsias. Em estudo realizado com 89 pacientes observou-se que a artrite reumatoide estava associada com aumento de massa ventricular, mas não com redução da fração de ejeção.(30) Entretanto, em outro estudo com 75 pacientes observou-se que os pacientes com artrite reumatoide apresentavam redução da massa miocárdica, avaliada por ressonância magnética, quando comparada aos controles.(31) Frente a estes resultados discrepantes, pode-se dizer que o esperado seria que a inflamação, presente no paciente com artrite reumatoide, fosse responsável por hipertrofia cardíaca. Porém, não houve evidências de que a inflamação, avaliada por medida da proteína C reativa, interleucina-6, VCAM e ICAM-1, estivesse associada à hipertrofia cardíaca.(30)

Entretanto, as vias que levam o miócito a hipertrofia ou a apoptose são semelhantes. A apoptose, também induzida pela inflamação, poderia ser responsável pela hipotrofia cardíaca.

Uma das maneiras pelas quais citocinas inflamatórias participam da remodelação cardíaca é evidenciada pela ação do TNF- α . Esta citocina ao ligar-se em seu receptor TNFR1, estimula a sinalização pela via do NF- κ B e a ativação da fosforilação da MAPKinase p38, levando a apoptose e a hipertrofia dos miócitos.(26)

A hipertrofia dos miócitos, inicialmente é considerada benéfica, já que normaliza a tensão na parede do coração.(32) Entretanto, a longo prazo, com a progressão do processo de remodelação, a hipertrofia cardíaca está associada ao aumento de fibrose, ao padrão fetal de expressão gênica, fazendo, por exemplo, com que se aumente a expressão de miosinas de cadeia pesada com menor poder contrátil, à alteração do trânsito de cálcio, à sinalização intra e extracelular, entre outros.(33)

Clinicamente, observa-se que pacientes com hipertrofia ventricular têm maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico e morte súbita.(32)

O fato de ainda ser controversa a associação entre atividade inflamatória e concentração sérica de citocinas com a hipertrofia cardíaca, gera a necessidade de se estudar outros mecanismos envolvidos neste processo.

I.III Artrite reumatoide, vitamina D e coração

A vitamina D apresenta duas formas principais: vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalfiferol). O ergocalciferol é considerado menos bioativo do que o colecalfiferol. A vitamina D₂ é proveniente de fontes alimentares como peixes (salmão) e produtos fortificados. A dieta fornece apenas uma pequena percentagem de ingestão de vitamina D humana. A principal fonte de vitamina D para humanos é a exposição da pele à luz solar. Cerca de 90% da vitamina D é proveniente da exposição cutânea à luz solar, na forma de vitamina D₃.

Na pele, o 7-desidrocolesterol é fotolizado por radiação ultravioleta (UVR) do sol à pré-vitamina D₃, e essa é isomerizada até vitamina D₃. A vitamina D₃ é transportada através do sangue para o fígado, sendo neste órgão hidroxilada por um ou mais citocromo P450 e pela vitamina D 25-hidroxilase, resultando na formação de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D₃). O status da vitamina D é refletido pela concentração plasmática de 25 (OH) D₃, que é o metabólito da vitamina D com maior duração (em termos de meia vida). O metabólito 25 (OH) D₃ é ainda hidroxilado por CYP27B1 renal a 1,25-di-hidroxivitamina D [1 α , 25 (OH) 2D; Calcitriol], que é o metabólito mais bioativo da vitamina D.(34)

A vitamina D é considerada um hormônio da superfamília dos esteroides com ação nuclear. Classicamente, a função primária da vitamina D é atuar na homeostase do cálcio, através da formação e reabsorção óssea. Porém, atualmente outras ações, chamadas de não clássicas, são atribuídas à vitamina D, como funções imunomoduladoras e imunossupressoras. A vitamina D se liga a seu receptor (RVD), modulando a expressão de diversos genes. O RVD é amplamente expresso em várias células e na maioria das células imunológicas, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK e linfócitos T e B. Dessa forma, pode modular a síntese proteica relacionada com resposta imune, doença cardiovascular, câncer, diabetes, sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), entre outros.(35)

A deficiência de vitamina D ativa o SRAA. Dessa maneira a deficiência desse composto pode estar associada à hipertrofia das células musculares e do ventrículo esquerdo. Estudos recentes apontam que a deficiência de vitamina D está associada à hipertensão arterial. Entretanto a reposição desse nutriente não se mostrou benéfica em reduzir a pressão sistólica e diastólica.(32,36–38)

As ações da vitamina D, mediadas pelo RVD, como proliferação e diferenciação celular, imunomodulação e imunossupressão, em resumo, ocorrem porque a vitamina D atua na regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e função das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; diminuição da produção das citocinas (interferon- γ , IL-2 e TNF- α), a partir de células Th1 e estímulo da função células Th2 helper; inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17 e estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro*.

O efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Tem sido demonstrada uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes como diabetes melito insulino-dependentes, esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e doenças inflamatórias intestinais.

A AR é uma doença autoimune, com a ativação de células T dependente de antígenos, desencadeando uma resposta imunológica essencialmente do tipo Th1, levando a migração de células e secreção de citocinas inflamatórias. A deficiência de vitamina D está associada à exacerbação dessa resposta.(39,40) Sobre a deficiência de vitamina D e artrite reumatoide, observa-se que há controvérsias sobre a ingestão deste composto como fator de risco para o aparecimento de AR.(41,42) Entretanto é importante lembrar que a principal fonte de vitamina D é por síntese endógena mediante a exposição da pele à luz solar.(41) Desta forma, observa-se que pacientes com AR apresentam riscos para desenvolverem alterações no *status* da vitamina D. Um destes fatores é que pacientes que apresentam menor mobilidade por causa da AR, podem ter maior dificuldade de se expor à luz solar.(41) Estudos observacionais sugerem que pacientes com AR apresentam menores concentrações de 25(OH)D e 1,25 (OH)₂D₃ e que este fato está associado com maior atividade da doença.(43,44)

Entretanto, em estudo realizado com 1191 indivíduos, portadores de artrite reumatoide e em sua grande maioria mulheres, as concentrações de vitamina D foram semelhantes aos controles. Porém, a deficiência de vitamina D, presente em 52% dos pacientes foi preditora da atividade da doença.(45)

Sendo assim, a artrite reumatoide cursa com elevação de citocinas e talvez com deficiência de vitamina D. Estes fatores são potenciais mecanismos envolvidos na remodelação cardíaca. Existem controvérsias sobre a presença ou não de hipertrofia cardíaca no paciente com artrite reumatoide. Adicionalmente, não encontramos estudos sobre os padrões de geometria cardíaca em pacientes com AR, embora seja considerada alteração comum e dinâmica na população geral. Da mesma forma, não encontramos estudos que relacionem deficiência de vitamina D com alterações cardíacas em pacientes com artrite reumatoide. Com isso, se faz relevante a realização deste estudo.

II. Hipótese

Pacientes portadores de artrite reumatoide apresentam diferentes padrões de remodelação cardíaca que, em parte, podem ser explicados por inflamação e deficiência de vitamina D.

III. Objetivo

Avaliar se pacientes com artrite reumatoide apresentam remodelação cardíaca com diferentes padrões de geometria e se estes achados podem ser explicados pela deficiência de vitamina D e/ou inflamação.

IV. Casuística e Método

IV.I Delineamento

Os pacientes do ambulatório de artrite reumatoide foram convidados a participar do estudo após avaliação de critérios de inclusão e exclusão.

O critério de inclusão era ser portador de artrite reumatoide.

Os critérios de exclusão eram: ter o diagnóstico de insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca sintomática, valvulopatias, fibrilação atrial, cardiomiopatia hipertrófica, ritmo comandado por marcapasso, infecção ativa e/ou insuficiência renal crônica.

Ao aceitarem participar do estudo foram orientados a ler, esclarecer dúvidas e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo I)

Para a estimativa do tamanho da amostra, consideramos em 16% a presença de hipertrofia cardíaca em pacientes com artrite reumatoide, baseados em trabalho prévio.⁽³⁰⁾ Utilizamos a fórmula de Fisher e Belle, considerando intervalo de confiança de 95%, erro amostral de 10% e obtivemos tamanho amostral de 51 pacientes. Devido ao fato de existirem vários fatores que influenciam os padrões de remodelação cardíaca, como hipertensão e idade avançada, optamos por aumentar o tamanho da amostra para 93 pacientes.

Os pacientes incluídos foram submetidos à avaliação clínica, feita por médico reumatologista, para a análise dos achados clínicos articulares, como número de articulações com dor e número de articulações com edema. Foi utilizado o índice de atividade da doença "Disease Activity Score" (DAS28), que se faz da avaliação de 28 articulações com dor e/ou edema e a proteína C reativa para o seu cálculo. Esses dados são realizados com o auxílio de uma calculadora específica.

Esse índice DAS28 requer uma fórmula complexa que inclui raiz quadrada de logaritmo neperiano e necessita de um instrumento tecnológico para seu cálculo. Este pode ser feito segundo a fórmula:

$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{tender}28} + 0.28 \times \sqrt{\text{swollen}28} + 0.70 \times \ln(\text{PCR}) + 0.014$. (Sqrt = raiz quadrada; tender = dor; swollen = edema; PCR= C reative protein).

O resultado desta fórmula é facilmente obtido através de calculadoras programadas, disponível em Uniform Resource Locator – URL: www.das-score.nl, www.4s-dawn.com.

A avaliação da atividade clínica usando o DAS28 define que existe remissão da AR quando a sua pontuação é inferior a 2,6; atividade leve se o resultado estiver entre 2,6 e 3,2 pontos; atividade moderada entre 3,2 a 5,1 e atividade intensa acima de 5,1 pontos. Pontuação máxima do índice DAS28 é 10. (46)

Outra forma de avaliação da inflamação foi por meio do tipo de tratamento utilizado, como o uso de drogas biológicas tendo como alvo as citocinas inflamatórias. Os pacientes foram separados conforme o uso ou não desses agentes.

Os pacientes eram questionados quanto ao diagnóstico prévio de hipertensão e se faziam uso de medicações anti-hipertensivas. Tabagistas foram considerados os pacientes que reportaram uso prévio ou de rotina de cigarros.

No mesmo momento, foram submetidos à coleta de sangue (cerca de 20 ml) para avaliação laboratorial. O sangue foi encaminhado para o laboratório de análises clínicas da FMB/Unesp, para realização de exames de rotina, proteína C reativa e vitamina D. Em seguida os pacientes eram encaminhados para o setor de radiologia desta mesma instituição, para realização de doppler-ecocardiografia transtorácica, com objetivo de ser feita a avaliação estrutural e funcional do coração.

IV.II Método

IV.II.I Doppler-ecocardiografia transtorácica

Os exames doppler-ecocardiográficos foram realizados por um único examinador, utilizando o equipamento General Electric (GE) Vivid S6, dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (47,48) e o Consenso Canadense de análise de fluxos.(49)

Variáveis morfológicas:

- λ Diâmetros máximo e mínimo do átrio esquerdo (cm): AEs e AEd, respectivamente;
- λ Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (cm): VED e VES, respectivamente;
- λ Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (cm): SIVd e PPd, respectivamente;
- λ Espessura relativa da parede ventricular (ERP) = $(2 \times \text{PPd}) / \text{VED}$;
- λ Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(\text{SIVd} + \text{PPd} + \text{VED})^3 - (\text{VED})^3] \} + 0,6$; (47,48)
- λ Índice de MVE (IMVE, g/m²) = MVE / SC , sendo MVE a massa do ventrículo esquerdo e SC a superfície corporal; (47,48)
- λ Área do ventrículo direito (AVD): obtida por meio de planimetria efetuada no plano apical, quatro câmaras, durante a sístole e a diástole
- λ Dimensões do átrio direito (AD): obtidos como eixos máximos, transversal e longitudinal, no plano apical, quatro câmaras, durante a sístole.
- λ Área do átrio esquerdo esquerdo < 2,3 cm/m².

Variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo:

- λ Fração de ejeção do VE (FE) - obtida por meio do ecocardiograma modo M, aplicando-se a fórmula: $(\text{VED}^3 - \text{VES}^3) / \text{VED}^3$ e por meio do método de Simpson biplano (FE_{sp});
- λ Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (% Δ AD) = $[(\text{VED} - \text{VES}) / \text{VED}] \times 100$;
- λ Volume sistólico (VS, ml) = $\text{VSVE} \times \text{VTI}$, onde VSVE corresponde à área sistólica da via de saída do VE e VTI é a integral de tempo-velocidade do fluxo sistólico pela VSVE;
- λ Débito cardíaco (L/min) = $\text{FC} \times \text{VS}$, onde FC é a frequência cardíaca (batimentos/min);

Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo:

- λ Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- λ Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- λ Razão E/A;

- λ Tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms): correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E' e a sua extrapolação para a linha de base;
- λ Tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRIV, ms): correspondente ao período entre o final da ejeção ventricular e o início do fluxo diastólico transvalvar mitral;

Determinações de aumento da massa, da espessura relativa da parede e padrões de geometria

O diagnóstico de hipertrofia miocárdica será efetuado utilizando-se o valor de IMVE >95 g/m², para mulheres e > 115g/m², para homens(47,48)

O diagnóstico de aumento da espessura relativa da parede será considerado quando superior a 0,42.

Os pacientes serão classificados como portadores de 4 diferentes padrões de geometria ventricular: (28)

- λ normal: MVE normal e ERP ≤0,42
- λ remodelação concêntrica: MVE normal e ERP > 0,42
- λ hipertrofia excêntrica: MVE aumentada e ERP ≤ 0,42
- λ hipertrofia concêntrica: MVE aumentada e ERP > 0,42

No presente estudo, o alargamento do átrio esquerdo medido pela área do átrio esquerdo ajustada pela superfície corporal foi utilizado como parâmetro de disfunção diastólica. (48,50) Foram também medidas as velocidades da onda E (E) e da onda A (A) da válvula, a razão E / A, o tempo de desaceleração da válvula mitral. A disfunção diastólica foi considerada quando o átrio esquerdo / superfície corporal foi superior a 2,3cm / m². (50)

Disfunção sistólica foi definida como fração de ejeção <50% avaliada pelo método de Simpson.

IV.II.II Determinação da vitamina D no soro

As concentrações de vitamina D foram determinadas através de um ensaio chamado ARCHITECT 25-OH Vitamina D desenvolvido pela Abbott diagnostics. É um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) para determinação quantitativa da 25-hidroxivitamina D em soro e plasma humano. A amostra e o reagente de pré-tratamento são combinados com diluente de ensaio e com micropartículas paramagnéticas revestidas de anticorpos anti-vitamina D para criar uma mistura de reação e, após outros processos de incubação e lavagem, a reação de quimioluminescência resultante é medida em unidades de luz relativas (RLUs). A unidade de resultado padrão do ensaio ARCHITECT 25-OH Vitamina D é ng/ml. A análise da vitamina D foi feita em alíquotas de 100 µL de soro. O intervalo de medição é de 8,0 ng/ml a 160 ng/ml. O ensaio foi desenvolvido para ter imprecisão ≤ 10% e considerado pelo laboratório como intervalo de referência com base em estudos e protocolos com intervalo alvo de 30-40 ng/ml.

Análise Estatística

Os dados que apresentaram distribuição normal foram expressos em média \pm desvio padrão. Os dados que apresentaram distribuição não paramétrica foram expressos em mediana e percentis 25 e 75.

A comparação entre os diferentes padrões de geometria para variáveis contínuas foi realizada pela ANOVA de uma via com pós-teste de Dunn's. Para todos os dados categóricos foi utilizado o teste de Fisher ou o qui-quadrado.

A regressão logística foi utilizada para prever anormalidades no padrão geométrico (remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica), IMVI elevado, RWT alto e alta LA / superfície como variáveis dependentes. A regressão linear múltipla foi realizada para avaliar a fração de ejeção. A vitamina D, o uso do agente biológico e a atividade da doença foram as variáveis independentes de interesse. A hipertensão, o tabagismo, a idade, o sexo e a duração da doença também foram incluídos em todas as análises, pois são consideradas variáveis potenciais que influenciam o remodelamento cardíaco. MTX e MTX / Anti-TNF foram comparados com t Student, Mann Whitney ou teste qui-quadrado.

O nível de significância foi considerado de 5%. O programa estatístico utilizado foi Sigma Stat 3.5 para Windows. (Systat Software, Inc., San José, CA, EUA). P valores inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

V. Resultados e Discussão

Conforme as normas da Pós-Graduação da Fisiopatologia em Clínica Médica apresentamos os resultados, discussão e conclusão na forma de artigo científico. Entretanto, algumas revistas internacionais exigem exclusividade na publicação e portanto, o artigo não será disponibilizado para o repositório.

VI. Referências

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):15–25.
2. Cecin HA, Ximenes, Antonio Carlos. *Tratado Brasileiro de Reumatologia.* 1st ed. 2015. 519-33 p.
3. Hazes JMW. Determinants of physical function in rheumatoid arthritis: association with the disease process. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003 May;42 Suppl 2:ii17-21.
4. Davis JM 3rd, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012 Jul;87(7):659–73.
5. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999 Jul;38(7):668–74.
6. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):62–7.
7. Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DGI. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatol Oxf Engl.* 2004 Jul;43(7):920–3.
8. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum.* 2004 Nov;50(11):3729–31.
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):722–32.
10. Medeiros MM das C, de Oliveira BMGB, de Cerqueira JVM, Quixada RT de S, de Oliveira IMX. Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Dec;55(6):477–84.
11. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011 Jun;51(3):199–219.
12. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2016 Oct 22;388(10055):2023–38.
13. Smolen JS, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):204.
14. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3–15.
15. Valesini G, Barone F, Bompane D, Catuogno M, Sili Scavalli A. [Advances in immunology and rheumatoid arthritis pathogenesis]. *Reumatismo.* 2004 Mar;56(1 Suppl 1):9–20.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580–8.

17. Zheng G, Jiang M, He X, Zhao J, Guo H, Chen G, et al. Discrete derivative: a data slicing algorithm for exploration of sharing biological networks between rheumatoid arthritis and coronary heart disease. *BioData Min.* 2011;4(1):1.
18. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2009 Feb 21;373(9664):659–72.
19. Shah D, Wanchu A, Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: Possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Immunobiology.* 2011 Sep;216(9):1010–7.
20. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2005 Nov;38(11):981–6.
21. Myasoedova E, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 May;22(3):342–7.
22. Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, Weyand CM, Mulvagh S, Mankad R, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Dec 23;12(3):168–76.
23. Aubry M-C, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):937–42.
24. Kozera L, Andrews J, Morgan AW. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis—the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011 Nov;50(11):1944–54.
25. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016 Jan;106(1):62–9.
26. Sliwa K, Woodiwiss A, Kone VN, Candy G, Badenhorst D, Norton G, et al. Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *Circulation.* 2004 Feb 17;109(6):750–5.
27. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569–582.
28. Sehgal S, Drazner MH. Left ventricular geometry: does shape matter? *Am Heart J.* 2007 Feb;153(2):153–5.
29. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014 Sep;7(9):870–8.
30. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, Paget SA, Schwartz JE, Lockshin MD, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):22–9.
31. Giles JT, Malayeri AA, Fernandes V, Post W, Blumenthal RS, Bluemke D, et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):940–51.
32. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ, Morin DP, Ventura HO. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 1;108(7):992–6.

33. Ferrari R, Ceconi C, Campo G, Cangiano E, Cavazza C, Secchiero P, et al. Mechanisms of remodelling: a question of life (stem cell production) and death (myocyte apoptosis). *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2009 Nov;73(11):1973–82.
34. Alhassan Mohammed H, Saboor-Yaraghi AA, Mirshafiey A, Vahedi H, Shiri-Shahsavari MR, Mousavi Nasl Khameneh A. Immunomodulatory and Immunosuppressive roles of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ In Autoimmune Diseases. *Scand J Immunol.* 2016 Nov 29;
35. Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev.* 2009 Dec;22(2):188–203.
36. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 4;58(15):1547–56.
37. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):39–48.
38. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Oct;52(2):153–67.
39. Ishikawa LLW, Colavite PM, Fraga-Silva TF de C, Mimura LAN, Franca TGD, Zorzella-Pezavento SFG, et al. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Aug 2;
40. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2010 Feb;50(1):67–80.
41. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2011 Mar;17(2):102–7.
42. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol.* 2011 Jan;38(1):53–9.
43. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2143–9.
44. Kroger H, Penttinen IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(4):172–7.
45. Rossini M, Maddali Bonghi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R216.
46. DAS28 - Home of the Disease activity score and DAS28.html.
47. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440–63.

48. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
49. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1996 Oct;9(5):736–60.
50. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277–314.

VII. Anexos

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: “Preditores de padrões de remodelação em pacientes portadores de artrite reumatóide”.

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Nome do Pesquisador: Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista; Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla; Prof. Dr. Oswaldo Melo da Rocha

Nome do Paciente: _____

Fui informado(a) pelo meu médico que tenho Artrite Reumatóide, que é uma doença auto-imune (que é uma doença do próprio organismo contra si mesmo.). A doença cursa com uma inflamação crônica que acomete não apenas articulações, mas também outros órgãos e sistemas. É caracterizada por inflamação, dor, inchaço, calor e vermelhidão de várias articulações, particularmente das mãos e pés. O envolvimento de órgãos e sistemas diferentes das articulações está presente em aproximadamente 40% dos pacientes e pode aparecer em algum momento do curso da doença. Os exemplos de doença extra-articular são nódulos (caroços), úlceras, inflamação do coração, da membrana que envolve o pulmão (pleurite), etc. Além disso, a inflamação associada à artrite é um fator de risco para doenças coronarianas como infarto agudo do miocárdio.

Estou sendo convidado(a) a participar de um estudo no qual será realizada a **avaliação da função e da estrutura do coração em pacientes com artrite reumatóide**. O objetivo do estudo é avaliar se pacientes com artrite reumatóide apresentam alterações na estrutura e na função do coração. Além disso, o estudo tem por objetivo avaliar se avaliação nutricional, dados da consulta clínica e dosagem de algumas substâncias no sangue podem explicar as alterações do coração.

Fui assegurado(a) de que terei acesso a todas as informações que julgar necessárias para melhor decidir sobre minha participação ou não no estudo e que, de fato, **não sou obrigado(a) a participar**.

Dessa forma, uma vez esclarecido(a) pelo médico responsável, declaro ter ciência que:

- Será realizada uma coleta de amostra de sangue (20 ml), com finalidade de avaliar uma série de fatores: provas inflamatórias, vitamina D e exames da rotina.
- Será realizado exame de Doppler-ecocardiograma no início do estudo, com a finalidade de estudar a função e a estrutura do músculo do coração. O exame será feito com o paciente em decúbito lateral esquerdo, sendo aplicado um gel na região anterior do tórax e um aparelho chamado transdutor será deslizado sobre a região. O exame é indolor e o gel aplicado à pele é retirado.
- O gel usado no ecocardiograma e o adesivo usado na bioimpedância podem causar irritação leve na pele, porém esta ocorrência é muito rara e pode ser controlada com cremes e pomadas. Caso ocorra daremos o devido tratamento e acompanhamento.
- O sangue coletado ficará estocado, podendo ser reutilizado em pesquisas futuras. Mas para isso, será encaminhado um novo projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e serei consultado para devida autorização;
- Não serei submetido(a) a nenhum tipo de desconforto ou risco, além dos riscos habituais de qualquer coleta de sangue;
- As possíveis alterações encontradas em relação aos exames colhidos antes de iniciado o tratamento podem gerar meu desligamento do projeto de pesquisa, por segurança;
- Minha participação nesse estudo é voluntária e, a qualquer momento, posso me retirar do mesmo sem que isso comprometa o meu tratamento;
- Tenho garantido o sigilo de minha identidade e privacidade com relação aos resultados obtidos a partir de minhas amostras biológicas;
- Quaisquer dados do meu prontuário, mesmo anteriores à assinatura desse termo, poderão ser utilizados no estudo, respeitando-se os termos de privacidade e confidencialidade;
- Assim como o pesquisador, não receberei qualquer forma de bonificação pela minha participação no estudo;

Observação: Você pode fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento. Em caso de dúvidas, ligue para o responsável pelo estudo, **Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista** pelo telefone (14) 96710346. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o CEP FMB-UNESP, pelo telefone (14)3811-6143.

Eu li as informações acima e entendi o propósito de estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de uma forma que eu entendi.

Ao assinar esse termo, eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar desse estudo. Autorizo a médica Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista a coletar e processar os dados referentes aos resultados da amostra de sangue doada, assim como processar os dados referentes aos resultados do exame de ecocardiograma realizado.

Este documento é elaborado em 2 vias, sendo que receberei uma cópia assinada e datada. Assinando esse termo de consentimento eu não estou desistindo de nenhum dos meus direitos legais.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Data: ____/____/____

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente acima.

Nome do(a) representante legal
(se aplicável)

Assinatura do(a) representante legal
(se aplicável)

Data: ____/____/____

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente identificado(a) acima (e/ou seu representante legal) e forneci a este(a) paciente uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido datado e assinado.

Nome do pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/____/____

Dra. Andréa de Almeida Peduti Batista – pesquisador responsável Fone – (14) 96710346 / andreapeduti@terra.com.br

Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla – Orientadora Fone – (14) 3811-6213 / paulagaiolla@gmail.com
Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

