

**LIDIANA BANDEIRA DE SANTANA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE MULHERES  
COM DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE  
PROLACTINA**

**BRASÍLIA – DF**

**2021**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LIDIANA BANDEIRA DE SANTANA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE MULHERES COM  
DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE PROLACTINA

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências da Saúde pelo programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Ansaneli  
Naves

BRASÍLIA-DF

2021

LIDIANA BANDEIRA DE SANTANA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE MULHERES COM  
DIAGNOSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE PROLACTINA

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências da Saúde pelo programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília

Aprovado em 02 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof<sup>a</sup>.Dra. Luciana Ansaneli Naves (presidente)  
Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>.Dra. Angelica Amorim Amato  
Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>. Dra. Licia Maria Henrique da Mota  
Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>.Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Mota  
Universidade de Brasília

*Dedico esse trabalho à Deus, a quem devo tudo que conquistei e à minha família, que é o meu bem mais precioso e minha motivação para encarar todos os desafios*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Luciana Ansaneli Naves pelos ensinamentos, apoio, paciência e amizade. Gratidão por ter dedicado seu tempo e seu conhecimento para a realização deste trabalho;

Agradeço à Prof<sup>a</sup>. Dra. Licia Mota pelas contribuições, apoio, confiança, amizade e disponibilidade em nos receber em seu ambulatório especializado;

Agradeço à Dra. Talita Yokoy pelo auxílio na coleta de dados, amizade e cooperação junto aos residentes e pacientes;

Agradeço aos amigos Thomas Souza Lima e Amanda Rodrigues Costa pelas contribuições e colaboração valiosa na execução da análise estatística dos dados;

Agradeço ao Núcleo de Apoio à Pesquisa do laboratório Sabin na execução dos exames laboratoriais disponibilizados e à Simone Souza Lima, analista administrativo da diretoria Técnica e Núcleo de Apoio à Pesquisa do Sabin pela confiança, paciência e apoio;

Agradeço aos residentes da reumatologia Isabela de Sousa Russo e a Tassiane Raquel Cunha Martins de Moraes pelo zelo no atendimento aos pacientes, fornecendo os dados relacionados ao exame físico;

Agradeço a equipe de enfermagem, em especial a enfermeira Luiza Moreira Campos e as técnicas de enfermagem Érika e Naiara que gentilmente colaboraram na coleta das amostras;

Agradeço a amiga Isabela Santiago pela parceria ao longo do mestrado;

Agradeço aos pacientes que colaboraram tão atenciosamente no percurso de obtenção dos dados necessários;

Agradeço aos professores da banca examinadora Dra Angelica, Dra Licia e Dr Luiz Augusto pela disponibilidade de participar e pelas futuras contribuições a este trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Novos conhecimentos despertam para a necessidade de uma avaliação mais detalhada das ações extra-hipofisárias da prolactina e de seu principal regulador, a dopamina. A artrite reumatoide com suas manifestações inflamatórias e metabólicas, representa um cenário para avaliação da interação do sistema endócrino e imunológico na fisiopatologia e manifestações da doença. **Objetivo:** Avaliar a frequência de hiperprolactinemia e a associação das concentrações da prolactina com manifestações clínicas e laboratoriais da artrite reumatoide. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional transversal analítico com pacientes voluntárias do sexo feminino que fazem acompanhamento regular no ambulatório de Artrite reumatoide do Hospital Universitário de Brasília (HUB). A amostra foi categorizada em relação às concentrações séricas de prolactina e atividade inflamatória da doença aplicando os escores DAS28 ou CDAI. **Resultados:** Uma coorte de 72 mulheres com artrite reumatoide foi recrutada, sendo que 61% da amostra encontrava-se em remissão ou com baixos escores de atividade inflamatória. Hiperprolactinemia foi identificada em 9,1% da amostra. Pacientes com piores escores de atividade inflamatória tiveram o diagnóstico de artrite reumatoide numa idade mais jovem ( $p=0,03$ ), tinham mediana mais elevada de escores de HAQ-DI ( $p<0,00$ ) e de fadiga ( $p=0,01$ ). Em relação aos achados laboratoriais entre os pacientes com piores escores de atividade, era mais prevalente o achado de concentrações de glicemia inferiores a 100 ( $p=0,02$ ) e uma mediana de concentração de SDHEA mais baixa ( $p=0,04$ ). Ao analisar os pacientes com hiperprolactinemia, independente do status inflamatório, esse grupo tinha uma mediana inferior de glicemia ( $p=0,04$ ), sendo esse achado predominante com concentrações de prolactina  $> 15,45$  ng/ml em comparação aos menores quartis de prolactina. (OR 16,89, IC 1,83-156,28). **Conclusão:** A hiperprolactinemia foi mais prevalente em mulheres com artrite reumatoide do que na população em geral. As concentrações de prolactina não se correlacionaram com os escores de atividade inflamatória da doença, mas no grupo com quartis mais elevados de prolactina houve uma predominância de valores de glicemia inferiores a 100 mg/dl.

**PALAVRAS-CHAVE:** Artrite reumatoide; prolactina; atividade de doença.

## ABSTRACT

**Introduction:** New knowledge raises the need for a more detailed assessment of prolactin extra-pituitary actions and its main regulator, dopamine. Rheumatoid arthritis, along with its inflammatory and metabolic manifestations, represents a scenario for evaluating the interaction of the endocrine and immune systems regarding the pathophysiology and manifestations of the disease. **Objective:** To evaluate the frequency of hyperprolactinemia and the association of prolactin concentrations with clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis. **Methods:** An analytical cross-sectional observational study was conducted with female volunteers who are regularly monitored at the Rheumatoid Arthritis Outpatient Clinic of Hospital Universitário de Brasília (HUB). The sample was classified in terms of serum prolactin concentrations and disease inflammatory activity using DAS28 or CDAI scores. **Results:** A cohort of 72 women with rheumatoid arthritis was recruited, with 61% of the sample being in remission or with low inflammatory activity scores. Hyperprolactinemia was identified in 9.1% of the sample. Patients with worse inflammatory activity scores were diagnosed with rheumatoid arthritis at a younger age ( $p=0.03$ ), had higher median HAQ-DI scores ( $p<0.00$ ) and fatigue ( $p=0.01$ ). As to laboratory findings among patients with the worst activity scores, the most prevalent finding was blood glucose concentrations below 100 ( $p=0.02$ ) and a lower median SDHEA concentration ( $p=0.04$ ). When studying patients with hyperprolactinemia, regardless of inflammatory status, they had a lower median glycemia ( $p=0.04$ ), being this finding predominant when prolactin concentrations were  $> 15.45$  ng/ml compared to the lowest quartiles of prolactin (OR 16.89, CI 1.83-156.28). **Conclusion:** Hyperprolactinemia was more prevalent in women with rheumatoid arthritis than in general population. Prolactin concentrations did not correlate with disease inflammatory activity scores, yet the group with the highest prolactin quartiles showed a predominance of blood glucose values below 100 mg/dl.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis; prolactin; disease activity.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Família de receptores de citocinas. Receptor de prolactina faz parte da superfamília de receptores de citocinas tipo I (Fonte: Imunologia Celular e Molecular (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 28). ....	2
Figura 2 - Limites de referência para prolactina na gestação (Fonte: Lopéz et al., 2013, p. 218).....	12
Figura 3 - Principais componentes da Imunidade inata e adaptativa (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 25). ....	14
Figura 4 - Interação APCs e células T. Reconhecimento do antígeno pela interação MHC classe II e receptor célula T, ativando as APCs a expressarem coestimuladores e citocinas para estimular a diferenciação de células T imaturas em células efetoras (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 729) .....	15
Figura 5 - Mecanismos de Tolerância central e periférica. Nos órgãos linfóides centrais, linfócitos imaturos autoreativos podem ser deletados, podem mudar sua especificidade (apenas células B) ou podem diferenciar-se em linfócitos T regulatórios (para células T CD4 +). Na periferia na identificação de linfócitos maduros autoreativos, estes podem ser deletados, podem tornar-se anérgicos (não responsivos funcionalmente) ou podem ser suprimidos pelas células T regulatórias. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 729) .....	16
Figura 6 - Tipos de imunidade adaptativa: humoral e celular (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 28). ....	17
Figura 7 - Ação dos linfócitos T CD4 +. Linfócitos T CD4+ estimulados por antígenos apresentados por macrófagos e linfócitos B, promovem secreção citocinas que ativam por sua vez células B e macrófagos .....	18
Figura 8 - Subgrupos de linfócitos TCD4+ efetores. (figura não inclui subgrupo citado acima Tfh). As células TCD4+ diferenciam-se em subgrupos distintos em resposta a antígenos, coestimuladores e citocinas. (Fonte: Imunologia Clínica na Prática Médica, 1 ed, Julio Cesar Voltarelli, cap. 1, pg. 18).....	19



Figura 9 - Geração de células Tfh. Inicialmente as células T são ativadas pelas células dendríticas e por células B ativadas, em seguida células Tfh migram para os centros germinativos onde ativam células B. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 12, pg. 590).....	20
Figura 10 - Células T regulatórias. São geradas pelo reconhecimento autoantígeno no timo ou nos órgãos periféricos e na periferia irão inibir outras células ou as respostas da célula T (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 744).....	21
Figura 11 - Alteração das moléculas de superfície a partir da célula T imatura. Expressão do receptor de IL-2, permitindo que essa célula esteja apta a ação da IL-2 na promoção da sobrevivência das células Treg e da proliferação das células T ativadas por antígeno. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 09, pg. 481).....	23
Figura 12 - Interação linfócito e célula dendrítica ativadas por antígeno. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 09, pg. 477).....	24
Figura 13 - Produção de Dopamina pelas células dendríticas e sua ação nos receptores D5DR (=DAR5) na diferenciação das células TH17 (Fonte: Pacheco et al., 2014, pg. 5).....	26
Figura 14 - Mecanismos de tolerância central da célula B. Célula B imatura reconhecendo autoantígenos com alta avidéz sofre apoptose ou altera a especificidade de seus receptores para evitar autorreatividade ou ainda quando esse reconhecimento acontece com baixa avidéz a célula torna-se anérgica (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 755).....	29
Figura 15 - Estágios de desenvolvimento da célula B e subtipos de células B. Células B imaturas IgM + produzidas na medula óssea migram para o baço, onde se diferenciam em células B de transição BT1 que se sobreviverem a seleção negativa, tornam-se células BT2, antes de se diferenciar em células B foliculares( FO) ou da zona marginal (MZ). As células BT3 não dão origem a células B maduras, representando um subconjunto de células B anérgicas. (Fonte: B-cell development and B-cell subsets (Rebecca Newman), disponível em <a href="http://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/b-cells">http://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/b-cells</a> )..	30

Figura 16 - Fisiopatologia da AR. Em pacientes susceptíveis ocorre a geração de neo-epitopos (antígenos) em regiões mucosas. Estes posteriormente são apresentados em tecidos linfóides, promovendo ativação de linfócitos T que, por sua vez, estimulam células B a sintetizar anticorpos. Na sinóvia a ação das diferentes citocinas leva a resposta imune adaptativa persistente que finalmente pode levar à destruição da cartilagem e do osso com dano articular. (Fonte: Smolen et al., 2018) .....	33
Figura 17 - A articulação sinovial na saúde e na AR. Na articulação saudável: a camada de células FLS produz lubrificantes como ácido hialurônico e lubricina e ajuda a moldar a matriz extracelular (ECM). Na articulação com AR: Formação de um pannus hiperplásico invasivo. Os FLS expressam MMPs que destroem a cartilagem e estruturas da matriz. Os FLS produzem citocinas, quimiocinas e fatores pró angiogênicos e facilitam a osteoclastogênese inibindo o reparo ósseo. (Fonte: Nygaard & Firestein, 2020, p. 318).....	36
Figura 18 - Locais de ação das drogas antireumáticas (Fonte: Smolen et al., 2018). .....	44
Figura 19 - Glicemia em mg/dl X Prolactina em µg/dl.....	67
Figura 20 - Distribuição da variável glicemia (mg/dl) conforme os quartis de prolactina µg/dl .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	58
Tabela 2 - Manifestações clínicas, sorológicas e radiológicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	61
Tabela 3 - Esquemas terapêuticos utilizados na amostra de pacientes com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	63
Tabela 4 - Características laboratoriais bioquímicas referentes ao metabolismo da glicose de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	65
Tabela 5 - Características Laboratoriais bioquímicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	65
Tabela 6 - Características laboratoriais hormonais de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	66
Tabela 7 - Características laboratoriais de mulheres com artrite reumatoide segundo prolactina sérica, Brasília, 2021 .....	68
Tabela 8 - Associação entre manifestações clínicas e metabólicas de mulheres com artrite reumatoide e prolactina sérica, Brasília, 2021 .....	70
Tabela 9 - Modelo de regressão multinomial dos valores de prolactina sérica e sua associação com manifestações clínicas e metabólicas de mulheres com artrite reumatoide, Brasília, 2021 .....	71
Tabela 10 - Características relacionadas ao eixo gonadal de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	94
Tabela 11 - Antecedentes gestacionais e desfechos materno-fetais de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021 .....	95

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Domínios classificatórios e sua pontuação para diagnóstico de AR 2010 ACR/EULAR (Fonte: Modificado a partir de Aletaha et al., 2010).....	38
Quadro 2 - Pontos de corte dos índices de atividade de doença nos pacientes com AR. DAS, <i>disease activity score</i> ; CDAI, <i>clinical disease activity index</i> ; SDAI, <i>simplified disease activity index</i> (Fonte: Modificado de Canhão et al., 2018, p 3).....	40

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.2. MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA PROLACTINA	3
1.2.1. Regulação Inibitória por via Dopaminérgica	3
1.2.2. Mecanismos Estimulatórios	5
1.3. EFEITOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS DA PROLACTINA	6
1.3.1. Metabolismo Lipídico	6
1.3.2. Metabolismo Glicêmico	7
1. 4. EFEITOS DA PROLACTINA NO EIXO GONADOTRÓFICO	10
1.4.1. Prolactina e desenvolvimento puberal	10
1.4.2. Prolactina e Fertilidade/ Gestação	10
1.4.3. Prolactina e Menopausa	13
1. 5. REGULAÇÃO HORMONAL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO	13
1.5.1. Regulação das funções imunes pela Prolactina e Dopamina	21
1.5.2 Ações da Prolactina e da dopamina em células específicas do Sistema Imunológico	22
1.5.2.1 Células T imaturas	22
1.5.2.2 Células Dendríticas e Linfócitos T	23
1.5.2.3 Células <i>Natural Killer</i> (NK)	27
1.5.2.4 Macrófagos e Monócitos	27
1.5.2.5 Células B	28
1.6. INTERAÇÃO ENTRE O SISTEMA ENDÓCRINO E AUTOIMUNIDADE	31
1.6.1 Artrite reumatoide	32
1.6.1.1 Fisiopatologia	32
1.6.1.2 Critérios Diagnósticos	38
1.6.1.3 Avaliação e seguimento dos pacientes com Artrite Reumatoide	39
1.6.1.3.1 Índices Compostos de Atividade da Doença <i>DAS-28: Disease Activity Score in 28 joints erythrocyte sedimentation rate</i>	40
<i>SDAI: simplified disease activity score e CDAI: clinical disease activity score</i>	40

1.6.1.3.2 Avaliação do status funcional HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index	41
1.6.1.3.3 Avaliação da Fadiga	41
1.6.1.3.4 Avaliação da Qualidade do Sono	41
1.6.1.4 Opções terapêuticas e seguimento na Artrite Reumatoide	42
1.6.2 Prolactina e Dopamina na Artrite Reumatoide	44
2. OBJETIVOS	48
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	48
2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	48
3. MÉTODOS	49
3.1. DESENHO DO ESTUDO	49
3.2. AMOSTRA	49
3.2.1. Critérios de Inclusão	49
3.2.2. Critérios de Exclusão	49
3.3. PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	49
3.3.1. Coleta de Dados Pessoais	50
3.3.2. Avaliação de critérios de Atividade Clínica da Doença	50
3.3.3. Avaliação Laboratorial	51
3.4. DEFINIÇÕES DE GRUPOS E VARIÁVEIS ANALISADAS	52
3.4.1. Parâmetros considerados como fatores de exposição	52
3.4.2. Atividade da doença	53
3.4.3. Avaliação de Fadiga	53
3.4.4. Presença de rigidez matinal	53
3.4.5. Outras variáveis clínicas pesquisadas	53
3.5. ASPECTOS ÉTICOS	54
3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
4. RESULTADOS	56
4.1. AMOSTRA DE PACIENTES	56
4.2. CLASSIFICAÇÃO EM GRUPOS POR ESCORES DE ATIVIDADE DA DOENÇA	56
4.3. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE INFLAMATÓRIA	59

4.3.1. Escore de capacidade funcional	59
4.3.2. Escores de fadiga e sonolência	59
4.3.3. Achados clínicos e radiológicos	60
4.3.4. Esquema terapêutico	62
4.3.5. Avaliação laboratorial	64
4.4. CONCENTRAÇÃO DA PROLACTINA E DESFECHOS CLÍNICOS	67
4.4.1. Prolactina e alterações metabólicas	67
4.4.2. Prolactina e características clínicas da Artrite Reumatóide	69
4.5. EIXO GONADOTRÓFICO E ARTRITE REUMATOIDE	71
5. DISCUSSÃO	97
6. CONCLUSÕES	122
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124
8. ANEXOS	152
8.1 HAQ-DI ( <i>Health assessment questionnaire disability index</i> )	152
8.1.1: Avaliação dos escores do HAQ	153
8.2 ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE FADIGA (EVA)	154
8.3. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	154
8.4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO(TCLE)	155
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	155
8.4 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP COM A APROVAÇÃO	157

## 1. INTRODUÇÃO

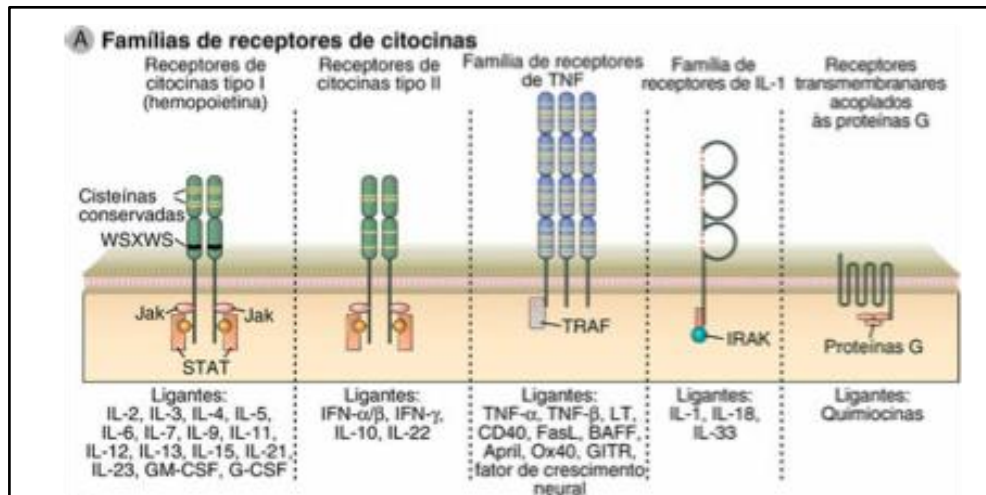
A Prolactina (PRL) é um hormônio protéico que é codificado por um gene localizado em seres humanos no cromossomo 6 <sup>(1)</sup>. Esse hormônio é secretado principalmente nos lactotrofos existentes na glândula hipofisária anterior <sup>(2)</sup>, onde está sob inibição tônica da dopamina <sup>(3)</sup>. Sua função hormonal clássica é o estímulo do desenvolvimento mamário para garantir a galactopoiese <sup>(4)</sup>. Entretanto, a síntese e secreção de Prolactina tem sido identificada em outros órgãos e tecidos do organismo, onde está associada a outras funções <sup>(5)</sup>.

Existem várias isoformas de PRL decorrentes de *splicing* alternativo do transcrito primário, de clivagem proteolítica ou de modificações pós-translacionais da cadeia de aminoácidos da prolactina como dimerização e polimerização, fosforilação, glicosilação, sulfatação e desaminação <sup>(5)</sup>. As variantes têm diferentes ligações ao receptor e bioatividade distinta <sup>(6)</sup>. A principal isoforma circulante de Prolactina é a PRL com peso molecular de 23 kDa. Outras variantes, por exemplo geradas da clivagem proteolítica da variante de 23 kDa, possuem massa molecular de 14, 16, e 22 kDa. Alguns fragmentos N-terminais de 12-17 kDa mostraram ser bioativos como vaso-inibinas inibindo vasodilatação e com potencial anti-angiogênico <sup>(7)</sup>, contrastando com o efeito da Prolactina completa que promove angiogênese <sup>(8)</sup>.

Em algumas situações, pode ser encontrada isoformas de alto peso molecular resultantes da dimerização e polimerização ou ainda da agregação com proteínas de ligação como imunoglobulinas. A forma agregada de PRL com seu auto-anticorpo (IgG) promove a formação de uma isoforma de mais de 100 kDa, mais conhecida como macroprolactina, sendo uma forma biologicamente pouco ativa <sup>(5; 9; 10)</sup>. Os imunoensaios comercialmente disponíveis para determinação das concentrações plasmáticas de prolactina, detectam o conjunto de isoformas da prolactina, a monomérica, dimérica e polimérica, já que essas isomorfias compartilham epítomos comuns <sup>(9; 10)</sup>. Para a adequada discriminação do percentual das formas de prolactina e de macroprolactina em amostras sanguíneas, pode-se utilizar, além do padrão ouro cromatografia por gel de filtração, métodos de precipitação em polietilenoglicol <sup>(11; 12)</sup>.



A prolactina é estruturalmente similar as citocinas hematopoiéticas <sup>(13)</sup> e o seu receptor PRL-R faz parte da superfamília de receptores de citocinas, como os receptores para interleucina (IL) IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, GH e eritropoietina <sup>(14)</sup> (Figura 1).



**Figura 1 - Família de receptores de citocinas. Receptor de prolactina faz parte da superfamília de receptores de citocinas tipo I (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 28).**

A prolactina age interagindo com seu receptor (PRL-R), levando a ativação da cascata de eventos intracelulares associada a via JAK2/ Stat5 (do inglês *Janus kinase 2- JAK2* e *signal transducer and activator of transcription 5- STAT5*). Essas proteínas citoplasmáticas Stat, então se deslocam ao núcleo onde interagem e ativam elementos específicos DNA para promover a transcrição de genes alvos para exercer seus efeitos biológicos <sup>(16)</sup>. Outras vias de sinalização ativadas pela Prolactina incluem a cascata MAPK (do inglês, *mitogen-activated protein kinase*), aumento da concentração de cálcio livre celular e ativação da fosfolipase C (PKC) <sup>(17)</sup>.

O receptor de prolactina é expresso no sistema hipotálamo-hipofisário além de outros sistemas como cérebro, trato reprodutivo, osso, pele, sistema imune e tecido adiposo, fígado e pâncreas <sup>(18)</sup>.

A produção de prolactina não se restringe à secreção hipofisária, já tendo sido identificada no epitélio mamário, próstata, células endoteliais, células da pele, neurônios, decídua, e ainda por células do sistema imune <sup>(19)</sup>.

## 1.2. MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA PROLACTINA

### 1.2.1. Regulação Inibitória por via Dopaminérgica

O principal mecanismo fisiológico da regulação de prolactina é exercido de maneira inibitória pelo hipotálamo <sup>(20)</sup> através da ação da dopamina <sup>(3)</sup> na produção, síntese, secreção e no desenvolvimento dos lactotrofos. A Dopamina é produzida no hipotálamo, predominantemente nas células tuberoinfundibulares que formam uma via conhecida como TIDA (do inglês, *tuberoinfundibular dopamine pathway*), que libera dopamina no sistema porta hipofisário. Sua ação se dá após o reconhecimento e ativação dos receptores D2-DR (em inglês *dopamine receptors D2*) da hipófise <sup>(21)</sup>.

O receptor dopaminérgico é ligado à proteína Gi/Go sensível à toxina *pertussis* (PTX) e sua ativação inibe a adenilato ciclase que, conseqüentemente, diminui a concentração de cAMP (3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico) celular inibindo a ativação da fosfoquinase A (PKA), reduzindo assim a expressão do gene da prolactina <sup>(22)</sup>. Outro mecanismo intracelular de ativação do receptor ocorre pela diminuição do cálcio intracitoplasmático por meio da inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem e/ou ativação dos canais retificadores de potássio, com inibição da via da MAPK, reduzindo a secreção de prolactina <sup>(23)</sup>.

A Dopamina liga-se a cinco diferentes receptores transmembranares ligados à proteína G - GPCR (do inglês, *G protein-coupled receptor*). Esses receptores são agrupados em 2 famílias de acordo com sua ação na adenilato ciclase: O grupo em que participa o receptor D2DR, chamado grupo *D2-like dopamine receptors*, inclui também D3DR e D4DR e são ativados promovendo inibição da adenilato ciclase. Já a família de receptores dopaminérgicos chamado *D1-like dopamine receptors*, inclui receptores D1DR e D5DR e ativam a adenilato ciclase <sup>(24)</sup>. Esses receptores podem formar heterodímeros com vários outros receptores, conferindo mecanismo de sinalização diferente <sup>(25)</sup>.

Além disso, evidências sugerem que a concentração de dopamina pode exercer efeitos diferentes nos lactotrofos hipofisários, como demonstrado em um estudo onde agonistas dopaminérgicos em baixas concentrações estimulavam a

liberação de prolactina em cultura de células hipofisárias enquanto altas concentrações revelavam efeito inibitório na liberação de prolactina nessas células <sup>(26)</sup>.

Além da produção hipotalâmica, a Dopamina pode ser produzida por fibras neuronais, medula adrenal e células neuroendócrinas chamadas células APUD (do inglês *amine precursor uptake and decarboxylation*), sendo incapaz de cruzar barreira hemato-encefálica de modo que a dopamina neuronal deve ser independente da dopamina periférica <sup>(27)</sup>. Destaca-se a existência de altos níveis de terminais nervosos dopaminérgicos em sistemas periféricos incluindo órgãos linfóides primários e secundários <sup>(28)</sup>.

A síntese de dopamina foi descrita em células não neuronais (tecido adiposo, trato gastrintestinal, rim, células beta pancreáticas), onde também já foram identificados receptores, sugerindo a existência de mecanismo autócrino e parácrino na regulação dessas células <sup>(25; 27)</sup>, além de levantar a possibilidade de existência de mecanismos periféricos de regulação da prolactina.

A prolactina hipofisária por sua vez, age através de um *feedback* de alça curta em receptores de prolactina existentes nos neurônios dopaminérgicos hipotalâmicos, promovendo a atividade desses neurônios na síntese de dopamina <sup>(29)</sup>. Esse mecanismo sofre uma adaptação durante final da gravidez e lactação, permitindo um período sustentado de secreção aumentada de prolactina de modo a garantir o desenvolvimento e função da glândula mamária e o comportamento materno <sup>(30)</sup>. Parte dessa adaptação é atribuída a uma inibição pós-receptor do receptor de prolactina no neurônio dopaminérgico, mais especificamente na via de sinalização *Stat 5* mediada pelas proteínas SOCS 1 e 3 (do inglês, *suppressor of cytokine signaling*) e pela proteína CIS (do inglês, *cytokine-inducible SH2-containing protein*) <sup>(31)</sup>. Apesar da redução importante da secreção de dopamina no período da lactação, persiste a manutenção da regulação da secreção de prolactina em resposta à sucção, sugerindo a existência de outros mecanismos regulatórios <sup>(18)</sup>.

### 1.2.2. Mecanismos Estimulatórios

Alguns mecanismos estimulatórios, de natureza mecânica ou hormonal, foram descritos na regulação da secreção de prolactina. A sucção mamária tem efeito direto na secreção de prolactina, através da promoção da inibição da síntese de dopamina nos neurônios hipotalâmicos<sup>(32)</sup>. No entanto, como comentado anteriormente durante a lactação já existe uma redução importante da secreção de dopamina, sugerindo a existência de outras vias envolvidas na resposta à sucção. Foi identificada projeção de neurônios TIP39 (do inglês, *tuberoinfundibular peptide of 39 residues*) do PIL (do inglês, posterior *intralaminar complex*) do tálamo em direção a neurônios contendo tirosina hidroxilase nas regiões hipotalâmicas mediobasais conhecidas por regular a secreção de prolactina. Esse peptídeo TIP39 agiria através da ligação aos receptores para o hormônio paratireoide 2 (PTH2R) no hipotálamo<sup>(18)</sup>.

Quanto aos estímulos hormonais, têm relevância o papel do estradiol, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), ocitocina e hormônio estimulador de tireotrofos (TRH). O estradiol tem ação como estimulador direto da síntese de prolactina na hipófise<sup>(33)</sup> e no hipotálamo<sup>(34)</sup>. Além disso, o estrógeno também regula a expressão e regulação das respostas de sinalização do receptor de prolactina em regiões específicas do cérebro<sup>(35)</sup>.

Outros secretagogos da prolactina são o VIP (do inglês, *vasoactive intestinal peptide*), a ocitocina<sup>(36; 37)</sup>, além do TRH (do inglês, *Thyrotropin-releasing hormone*) e a vasopressina. O TRH é um hormônio hipotalâmico que age estimulando a liberação do hormônio hipofisário TSH (do inglês, *thyroid-stimulating hormone*) e regulando ainda outros hormônios hipofisários como a prolactina. O TRH estimula a síntese de prolactina por meio da ativação de ERK (do inglês, *extracellular signal-regulated kinase*), e estimula a liberação de prolactina por meio da elevação do cálcio intracelular nas células lactotróficas<sup>(38)</sup>.

Outros fatores estimuladores da secreção de Prolactina de ação no SNC incluem a histamina, os opióides, e a serotonina<sup>(36)</sup>. O ácido gama-aminobutírico GABA (do inglês, *Gamma-AminoButyric Acid*) modula a secreção de prolactina por dois mecanismos de ações opostas. Existem evidências de que a estimulação de neurônios GABAérgicos próximo as células dopaminérgicas, inibe a secreção de

prolactina. No entanto, esses neurônios GABAérgicos também expressam o receptor serotoninérgico 5HT1A, e através do estímulo deste receptor nos interneurônios GABA haveria inibição das células TIDA e, portanto, e secreção de prolactina. A serotonina também promoveria secreção de prolactina recrutando neurônios secretores de VIP no núcleo hipotalâmico paraventricular <sup>(39)</sup>. A produção de prolactina induzida por histamina também seria mediada por neurônios dopaminérgicos, serotoninérgicos e outros fatores liberadores de prolactina como beta-endorfina, VIP, vasopressina e TRH. Agindo por inibição do sistema dopaminérgico, ela atua via receptores H2 após administração central e via receptores H1 após infusão sistêmica <sup>(36)</sup>.

### 1.3. EFEITOS ENDÓCRINO-METABÓLICOS DA PROLACTINA

#### 1.3.1. Metabolismo Lipídico

O papel metabólico da prolactina tem sido descrito, com efeitos nos tecidos adiposo, hepático, pancreático e cerebral.

As ações da prolactina descritas no tecido adiposo divergem entre as publicações. A expressão e liberação da prolactina no tecido adiposo parece aumentar durante a diferenciação do pré-adipócito, e essa liberação é atenuada na obesidade. Há evidências que apontam que a prolactina age suprimindo o armazenamento de lipídios, bem como a liberação de adiponectina, IL-6 e possivelmente leptina <sup>(40)</sup>. Em contraste, há um estudo em tecido adiposo de ratos que demonstrou estímulo na síntese e secreção de leptina <sup>(41)</sup>, enquanto outra publicação sugere que a prolactina parece estar envolvida na resistência cerebral à leptina, favorecendo aumento na ingesta alimentar <sup>(42)</sup>. Em um experimento em ratos diabéticos, a infusão intracerebroventricular crônica de prolactina, promoveu redução do peso corporal, ao promover aumento das concentrações de dopamina hipotalâmica, que por sua vez diminui as concentrações de prolactina sérica e potencializam a sinalização de leptina. Efeito oposto foi observado quando foram infundidas doses altas de Prolactina <sup>(43)</sup>.

A prolactina também é produzida por macrófagos no tecido adiposo branco de pacientes obesos, em resposta a inflamação, promovendo um efeito anti-lipolítico, perpetuando o tecido adiposo <sup>(44)</sup>. Além disso, já foi identificado receptor de prolactina em macrófagos de placas ateroscleróticas <sup>(45)</sup>.

Alterações no metabolismo lipídico com elevação do colesterol total, triglicerídeos e LDL (do inglês *low-density lipoprotein*) e redução das concentrações de HDL (do inglês, *high-density lipoprotein*) são encontradas em pacientes com prolactinoma <sup>(46; 47)</sup>. Os principais mecanismos relacionados são a redução na atividade da lipase lipoprotéica no tecido adiposo, a indução de hipogonadismo secundário, ou ainda a deficiência de GH por compressão de células somatotróficas <sup>(48)</sup>. O tratamento com agonistas dopaminérgicos e a normalização de eixos neuroendócrinos nesses pacientes, associa-se à redução na concentração sérica de LDL e de triglicerídeos <sup>(49; 50; 51)</sup>.

Por outro lado, a dopamina também tem ação direta nos tecidos envolvidos no controle metabólico. Estudos em indivíduos normoprolactinêmicos sugerem que a bromocriptina está envolvida na redução de peso e massa gorda <sup>(52)</sup>. A ação da dopamina circulante na perda ponderal não está esclarecida, mas estudos *in vitro* confirmam a presença dos receptores dopaminérgicos no tecido adiposo, sugerindo uma regulação direta nos adipócitos <sup>(53)</sup> ou indiretamente estimulando os receptores adrenérgicos nessas células <sup>(54)</sup>. Nos adipócitos, quando a ação da dopamina ocorre via receptores D1 *like* há inibição da liberação da leptina e estímulo moderado à liberação de adiponectina e IL-6; enquanto que via ação nos receptores D2R, a dopamina suprime a expressão do gene da prolactina <sup>(53)</sup>.

### **1.3.2. Metabolismo Glicêmico**

Os efeitos da prolactina no pâncreas, durante a gestação, envolvem a proliferação de células beta e aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose <sup>(55)</sup>. Em contraste, pacientes hiperprolactinêmicos apresentam hiperinsulinemia, ganho ponderal e aumento na frequência de Diabetes Mellitus, comparado com a população geral <sup>(56)</sup>. No estudo com ratos diabéticos em que foi realizada infusão intracerebroventricular de prolactina, quando em baixas doses a prolactina promoveu melhora na sensibilidade hepática à insulina, enquanto que quando em altas concentrações a prolactina piorou a resistência insulínica hepática. <sup>(43)</sup> Na gravidez, a prolactina hipofisária promove aumento da atividade da glucoquinase de modo que mais insulina é secretada pela célula beta para uma determinada concentração de glicose sérica <sup>(57)</sup>.

Estudos sugerem envolvimento da dopamina nas vias de controle glicêmico. Não há inervação dopaminérgica nas ilhotas, e embora existam fontes periféricas de dopamina, as concentrações de dopamina circulante no plasma são muito baixas para ativar os receptores na ausência de mecanismos que armazenam e concentram dopamina <sup>(58)</sup>. Os mecanismos de síntese e liberação de dopamina e sua sinalização em células beta-pancreáticas, além da relevância funcional desse estímulo dopaminérgico continua pobremente entendida <sup>(59)</sup>. A principal fonte de dopamina circulante é proveniente das reservas intestinais, sendo a dopamina estocada nas células beta, onde atuaria com uma ação anti-incretínica <sup>(58)</sup>. Receptores dos subtipos D1DR, D2DR e D4DR foram identificados no pâncreas <sup>(60)</sup>, além do receptor D3R que revelou-se como o único mediador da inibição dopaminérgica da secreção de insulina em ratos <sup>(58)</sup>. Em humanos, após a interação da dopamina com seu receptor D2 like nas células pancreáticas, ocorre inibição da secreção de insulina estimulada pela glicose <sup>(61)</sup>. Mas não está claro se a participação restringe-se aos receptores D3DR como acontece nos estudos em ratos, além dos resultados controversos do efeito e da importância funcional da estimulação D2DR.

Um efeito contrário a ação anti-incretínica da dopamina é observado com uso de medicações com ação nos receptores dopaminérgicos. O uso de antagonistas dopaminérgicos em pacientes psiquiátricos, que fazem uso prolongado desta droga, está associado à ocorrência de hiperglicemia, fato não observado quando essas drogas são administradas em curto prazo a voluntários saudáveis <sup>(62)</sup>. Em camundongos *Knockout* para receptores D2DR, foi demonstrado um prejuízo progressivo no metabolismo da glicose, sendo a intolerância à glicose não observada nos animais mais jovens, apontando para um defeito gradual na resposta da insulina à glicose <sup>(63)</sup>.

Outras drogas que reforçam os efeitos controversos da ação esperada da dopamina como anti-incretínico são os agonistas dopaminérgicos. O tratamento com agonistas dopaminérgicos em pacientes hiperprolactinêmicos parece induzir a perda de peso e melhorar os aspectos metabólicos <sup>(64)</sup>. Estudo realizado em pacientes com diabetes, demonstrou a melhora do controle glicêmico após a introdução de bromoergocriptina aos antidiabéticos orais, com redução nas glicemias de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada (HbA1C). Tais achados colaboraram para a aprovação da prescrição de bromoergocriptina pelo FDA, como tratamento farmacológico

adjuvante do Diabetes Mellitus <sup>(65)</sup>. Acredita-se que a bromocriptina de liberação prolongada atuaria mediante aumento das concentrações de dopamina hipotalâmica e inibição do tônus simpático no sistema nervoso central suprimindo a produção hepática de glicose e reduzindo também as concentrações de triglicerídeos em pacientes com diabetes tipo 2 <sup>(67)</sup>. Já a cabergolina, um agonista dopaminérgico de maior afinidade pelo lactotrofo, demonstrou em alguns estudos estar associada a melhora da tolerância à glicose independente da perda de peso e da redução das concentrações de prolactina <sup>(68; 69; 70; 71)</sup>. No entanto, publicações mais recentes têm revelado mínimo benefício glicêmico quando comparado a bromocriptina de liberação prolongada <sup>(72)</sup>. Já foi descrito o envolvimento da dopamina no núcleo ventromedial do hipotálamo, modulando o sistema nervoso autônomo, a secreção hormonal e o comportamento alimentar <sup>(67)</sup>. Além do efeito central descrito como mecanismo favorável ao efeito anti-hiperglicemiante dessa classe de drogas, tem sido sugerido que agonistas D2DR também atuem na periferia. Em uma publicação, os autores sugerem que haja inibição da secreção de insulina quando os agonistas D2DR encontram-se em concentrações baixas, e quando em concentrações mais altas as drogas atuariam em outros receptores ou ainda perderiam a especificidade para um determinado receptor dopaminérgico, afetando a ação esperada da dopamina nas células beta pancreáticas. No desfecho observado, é importante ainda considerar que fatores relacionados à ação de outros hormônios, além de fatores genéticos, podem afetar de alguma maneira, para a disfunção metabólica que acompanha o defeito de sinalização promovido pela ação dopaminérgica <sup>(63)</sup>.

A concentração de prolactina poderia por sua ação direta no metabolismo glicêmico ou ainda como provável marcador da atividade dopaminérgica ser utilizada para melhor entendimento de outras vias que controlam o processo multifatorial que envolve a homeostase da glicose. Uma metanálise recente demonstrou que concentrações muito suprimidas de prolactina sérica podem aumentar o risco de Diabetes Mellitus <sup>(73)</sup>.



## 1. 4. EFEITOS DA PROLACTINA NO EIXO GONADOTRÓFICO

### 1.4.1. Prolactina e desenvolvimento puberal

O desenvolvimento puberal depende da interação de hormônios hipotalâmicos, hipofisários e gonadais, envolvendo o eixo gonadotrófico. O GnRH (do inglês, *gonadotropin-releasing hormone*) é o hormônio que controla a frequência e a amplitude dos pulsos LH (do inglês, *luteinizing hormone*) e tem papel fundamental na determinação do início da puberdade e o controle da fertilidade <sup>(74)</sup>.

Receptores da prolactina já foram identificados em órgãos do sistema reprodutor, além de regiões do cérebro relacionadas com eixo gonadotrófico, em especial populações de neurônios hipotalâmicos GABAérgicos (que secretam ácido gama-aminobutírico GABA) e neurônios que expressam o gene do neuropeptídeo kisspeptina (*kiss 1*), que estão associados a inibição ou estimulação dos neurônios GnRH (do inglês, *gonadotropin-releasing hormone*), <sup>(75)</sup>.

Como os neurônios GnRH apresentam apenas pequena quantidade de receptores de Prolactina, a ação da Prolactina alterando a pulsatilidade da liberação do GnRH é atribuída pelo seu efeito em neurônios aferentes aos neurônios GnRH, provavelmente os neurônios GABAérgicos e kisspeptidérgicos <sup>(75)</sup>; dessa maneira identificando um possível mecanismo que favorece a amenorreia primária ou secundária identificada em pacientes com hiperprolactinemia.

Apesar da presença dos receptores de Prolactina nos neurônios aferentes aos neurônios GnRH, não parece existir influência das concentrações de prolactina como gatilho para início puberal, uma vez que experimentos em pacientes com puberdade precoce verdadeira não revelaram diferença nas concentrações desse hormônio em relação a um grupo com telarca precoce isolada <sup>(76)</sup>.

### 1.4.2. Prolactina e Fertilidade/ Gestação

A hiperprolactinemia pode envolver outros fatores ainda desconhecidos na inibição do eixo gonadotrófico de modo a comprometer a produção dos esteroides sexuais, a foliculogênese ovariana no sexo feminino e a espermatogênese no sexo masculino. Na lactação as mudanças metabólicas que acontecem nesse período podem ter alguma influência na supressão da ovulação.

Além disso, pela existência de receptores dispersos em várias regiões cerebrais, a prolactina também pode estar relacionada ao desejo sexual feminino, quando em mulheres com hipoprolactinemia induzida pela cabergolina foi demonstrado menores escores nas escalas que avaliam função sexual feminina e maiores pontuações nas escalas de depressão, além de valores menores de testosterona total nesse grupo <sup>(77)</sup>.

Na mulher em idade fértil, ocorre uma leve elevação de Prolactina durante a ovulação e a fase luteínica, relacionado aos estrogênios endógenos produzidos no ovário que reduzem o fator inibidor da prolactina no hipotálamo <sup>(78)</sup>.

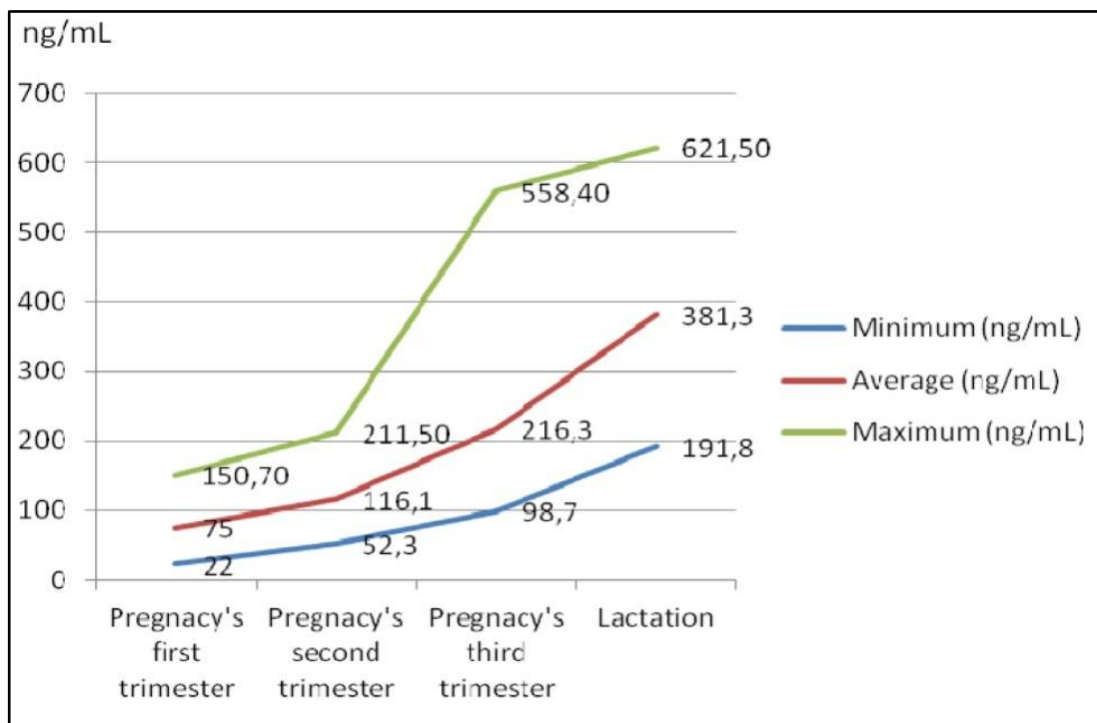
Uma vez ocorrida a fecundação a prolactina mantém suas ações para progressão gestacional. Já foi identificado síntese de prolactina na decídua placentária que parece estar envolvida no estímulo no receptor local de estradiol e inibição da produção decidual de IL-6 e 20- $\alpha$ HSD (do inglês *hydroxysteroid dehydrogenase*), ambos prejudiciais para desenvolvimento fetal. Na ausência de receptores de prolactina, há uma falha na expressão do receptor de estrógeno no corpo lúteo <sup>(79)</sup>, comprometendo sua organização e levando a apoptose; afetando assim os níveis de progesterona necessários para manutenção da gravidez <sup>(80)</sup>.

Na decídua e na mama, a prolactina também é responsável por estimular a transcrição do receptor de estrogênio <sup>(79)</sup>. E em ratas já foi demonstrado que a prolactina, juntamente com gonadotropina coriônica (hCG) promovem um aumento dos níveis de mRNA da enzima 3 $\beta$ -HSD (do inglês *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*) estimulando assim a síntese de progesterona ovariano <sup>(81)</sup>.

Com a evolução da gestação, adaptações na resposta imunológica serão necessárias para promover a sobrevivência da placenta e do feto no organismo materno, sendo que as grandes mudanças que ocorrem nas concentrações dos hormônios sexuais incluindo a prolactina, provavelmente orquestram essas alterações imunológicas tão necessárias.

Na gestação inicialmente ocorre um desvio da resposta inflamatória tipo TH1/TH17 (do inglês, *T helper cell 1 e 17*) para obter a resposta predominantemente anti-inflamatória perfil TH2 no sentido de promover a tolerância; e na proximidade do parto o sistema imune materno desvia para o sentido pró-inflamatório para promover o parto. Durante a gestação, as concentrações de prolactina e outros hormônios

pertencentes a sua família, como lactogênio placentário, se elevam progressivamente provavelmente decorrente da elevação da concentração sérica de estradiol <sup>(82)</sup>. A prolactina sérica materna pode alcançar um valor médio de 200 ng/ml, variando entre 35 e 600 ao longo da gestação (figura 1), enquanto que no líquido amniótico os valores podem alcançar 1000 mg/ml por volta da 15<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semana e cair lentamente até final da gestação para valores em torno de 450 ng/ml. Essa diferença entre valores séricos maternos e líquido amniótico podem estar relacionadas a contribuição da hipófise fetal nos valores de prolactina, e teria a função de contribuir na osmorregulação do feto <sup>(78)</sup>.



**Figura 2 - Limites de referência para prolactina na gestação (Fonte: Lopéz et al., 2013, p. 218).**

Outra observação interessante é a diferença nas concentrações de prolactina entre as mulheres primíparas e múltíparas. O primeiro grupo tem concentrações significativamente menores de prolactina do que as mulheres múltíparas, ao contrário dos valores de cortisol mais elevados no grupo de primíparas. Essa relação prolactina cortisol superior nas múltíparas, têm sido em alguns estudos associada a fisiopatologia das mudanças no sistema imune que justificariam menor susceptibilidade à malária encontrada nesse grupo em relação às primíparas <sup>(83)</sup>.

Embora existam todas essas evidências da importância da prolactina para a fertilidade e gestação, há relatos de gestação espontânea em pacientes com deficiência isolada de prolactina, devendo, portanto, ser considerado um menor

impacto do efeito das baixas concentrações ou ausência de prolactina para fertilidade e manutenção da gravidez <sup>(84)</sup>.

### 1.4.3. Prolactina e Menopausa

A prolactina, em um estudo observacional, mostrou apresentar queda significativa nas suas concentrações durante o segundo ano após a menopausa, e os valores não se modificaram com a reposição dos hormônios sexuais <sup>(85)</sup>.

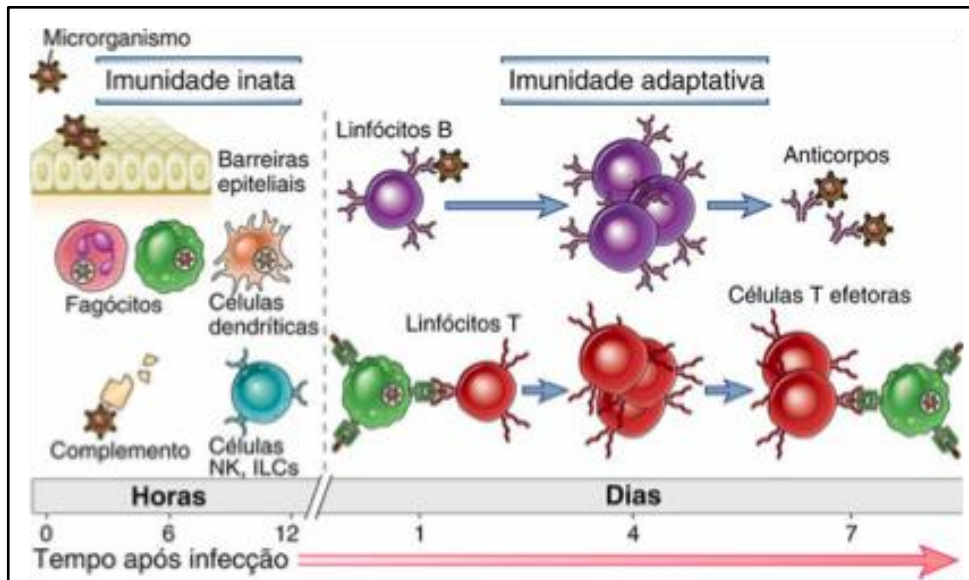
Concentrações elevadas de prolactina nessa etapa da vida reprodutiva podem estar associadas com risco mais elevado de desenvolver câncer de mama em mulheres em uso de terapia de reposição hormonal (TRH) <sup>(86)</sup>. Em uma outra publicação as concentrações dentro de valores mais altos de normalidade da prolactina, mostraram-se relacionadas com alterações hemodinâmicas e piora da função endotelial em mulheres saudáveis pós-menopausa <sup>(87)</sup>.

Durante a menopausa, além da perda óssea decorrente do hipogonadismo, vale reforçar o potencial de ação da prolactina diretamente no osso, devendo-se estar atento aos efeitos negativos da hiperprolactinemia para essas mulheres. Sabe-se da existência de receptores prolactina nos osteoblastos, onde *in vitro*, esse hormônio mostrou ter uma ação inibitória na diferenciação e no número dessas células, além de efeito também na mineralização matriz óssea <sup>(88)</sup>. Foi identificado ainda no contexto de hiperprolactinemia um aumento de atividade osteoclástica, favorecendo alto turnover ósseo <sup>(89)</sup>.

## 1. 5. REGULAÇÃO HORMONAL DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico protege o organismo contra a agressão por agentes estranhos, infecciosos ou não. Os mecanismos de defesa incluem a imunidade inata que são as reações iniciais a produtos de microrganismos e células lesionadas e a imunidade adaptativa, que é responsável por promover respostas específicas e que consegue através de suas células de memória responder de forma vigorosa a uma exposição repetida aquele micro-organismo/substância.

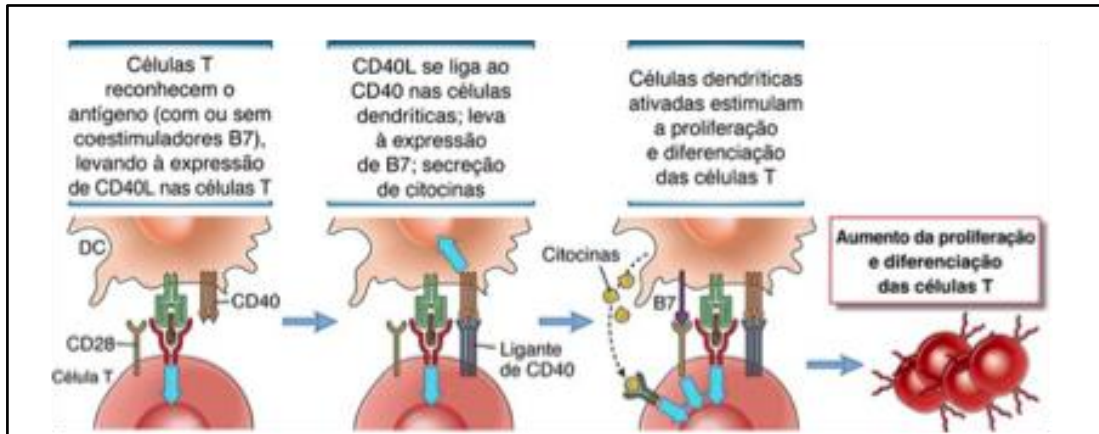
A imunidade inata é composta de barreiras físicas/mucosas, células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas e células NKT (do inglês *natural Killer*) e outros linfócitos e proteínas do sistema complemento; enquanto as principais células envolvidas na imunidade adaptativa são os linfócitos T e B (Figura 3) <sup>(15)</sup>.



**Figura 3 - Principais componentes da Imunidade inata e adaptativa (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 25).**

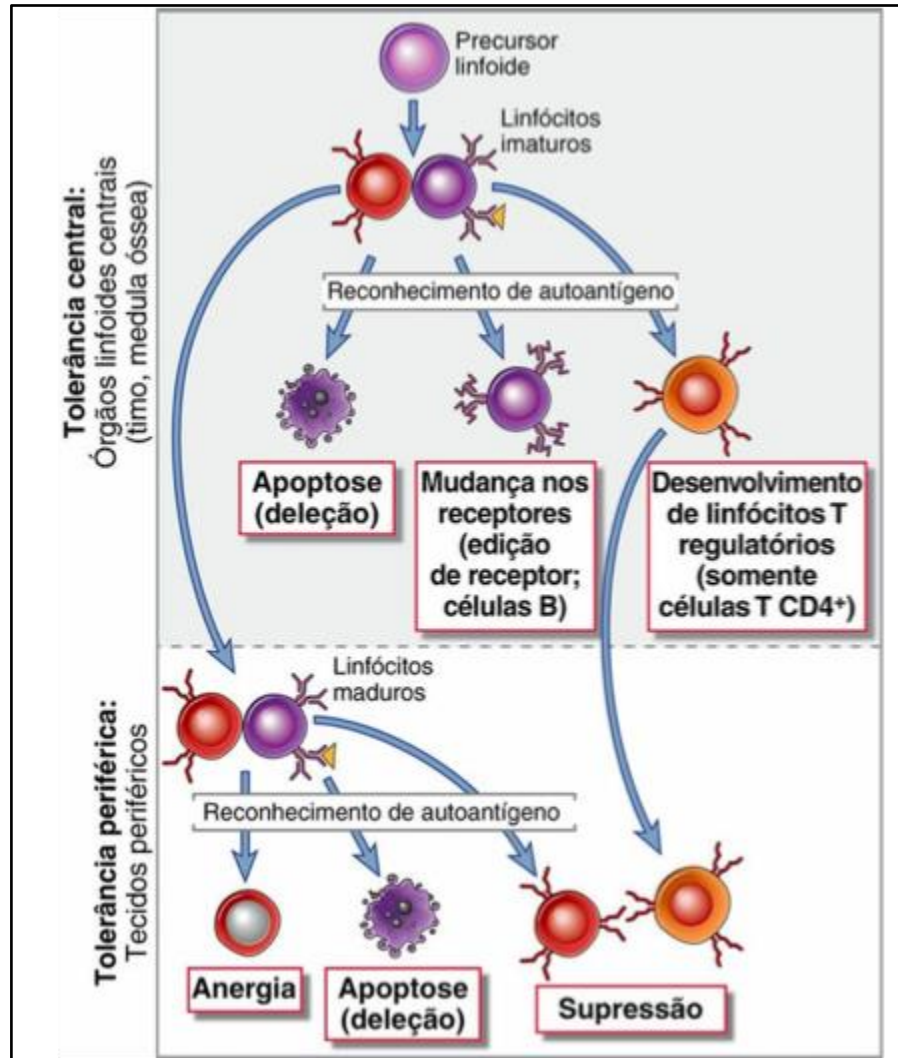
As respostas imunes inata e adaptativa trabalham cooperativamente para defesa do organismo, sendo a resposta imune inata a primeira linha de defesa do hospedeiro e que promove estímulo as respostas imunes adaptativas e essas, por sua vez, aumentam os mecanismos protetores da imunidade inata <sup>(15)</sup>.

O início da resposta imune adaptativa necessita que o antígeno seja apresentado aos linfócitos específicos, através das células apresentadoras de antígeno (APCs, do inglês *antigen-presenting cells*) como as células dendríticas, macrófagos e células B. Esses antígenos peptídicos são apresentados por proteínas especializadas denominadas complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*). Juntamente com o reconhecimento das células T ao complexo peptídeo-MHC, também acontecem outros estímulos adicionais através das moléculas coestimuladoras e da secreção de citocinas pelas APCs. As APCs também podem receber sinais desses linfócitos ativados, melhorando sua função de apresentadora de antígeno (Figura 4) <sup>(15)</sup>.



**Figura 4 - Interação APCs e células T. Reconhecimento do antígeno pela interação MHC classe II e receptor célula T, ativando as APCs a expressarem coestimuladores e citocinas para estimular a diferenciação de células T imaturas em células efetoras (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 729)**

A autoimunidade ocorre quando as respostas imunes são provocadas por antígenos próprios. As doenças autoimunes estão relacionadas à falha nos mecanismos de autotolerância central e periférica dos linfócitos T e B, promovendo ativação de linfócitos auto-reativos. Os linfócitos são tipos de leucócitos produzidos nas células tronco linfóides presentes na medula óssea de onde saem para se localizar em outros órgãos linfóides. Nos órgãos linfóides geradores, como o timo para as células T e a medula óssea para os linfócitos B, ocorre o mecanismo de tolerância central. A tolerância central certifica-se de que o repertório de linfócitos seja incapaz de responder a autoantígenos. Entretanto, alguns linfócitos autorreativos podem escapar da tolerância central, e acabar completando sua maturação. Dessa maneira, os mecanismos de tolerância periférica são necessários e ocorrerão nos linfócitos maduros para prevenir a ativação de linfócitos que reconhecem com forte afinidade antígenos expressos em tecidos periféricos (Figura 5) <sup>(15)</sup>.



**Figura 5 - Mecanismos de Tolerância central e periférica.** Nos órgãos linfóides centrais, linfócitos imaturos autoreativos podem ser deletados, podem mudar sua especificidade (apenas células B) ou podem diferenciar-se em linfócitos T regulatórios (para células T CD4 +). Na periferia na identificação de linfócitos maduros autoreativos, estes podem ser deletados, podem tornar-se anérgicos (não responsivos funcionalmente) ou podem ser suprimidos pelas células T regulatórias. (Fonte: *Imunologia Celular e Molecular*, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 729)

Os linfócitos são as principais células envolvidas na imunidade adaptativa, participando da imunidade humoral e celular (Figura 6). Na resposta humoral, os linfócitos B quando ativados vão se diferenciar em plasmócitos e produzir anticorpos para mediar este tipo de resposta imune. Nos folículos linfóides de linfonodos, baço e tecidos linfóides mucosos, encontramos células dendríticas foliculares (FDCs) entremeadas às células B para as quais apresentam antígenos proteicos e que agem interferindo na seleção de linfócitos B <sup>(15)</sup>.

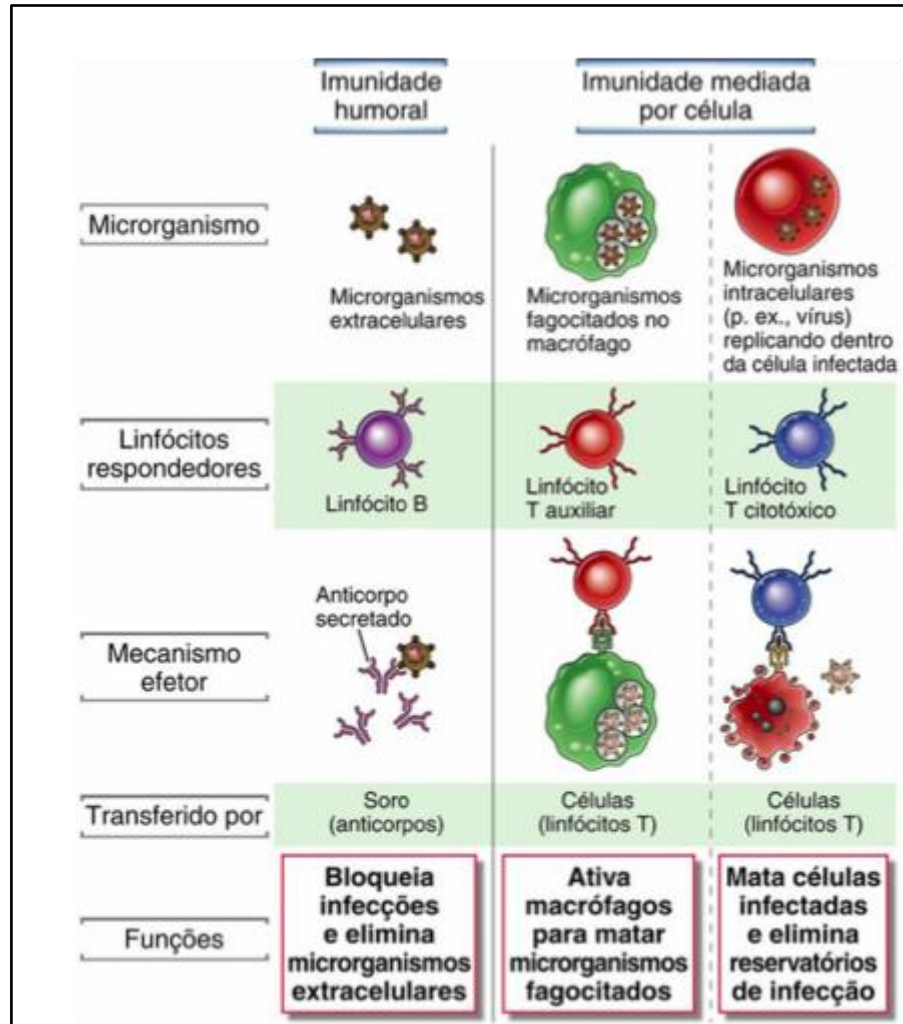


Figura 6 - Tipos de imunidade adaptativa: humoral e celular (Fonte: *Imunologia Celular e Molecular*, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 1, pg. 28).

Já os linfócitos T são os responsáveis por mediar a resposta celular sendo que a maioria das células T imaturas vão expressar a molécula de superfície CD45RA enquanto os linfócitos ativados efetores ou de memória expressam uma isoforma CD45RO. As principais populações de linfócitos T são linfócitos T CD4<sup>+</sup> (porque expressam uma proteína de superfície denominada CD4 (do inglês, cluster of differentiation) ou auxiliares, linfócitos T CD8<sup>+</sup> ou citotóxicos e células NKT (do inglês *natural Killer*). Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> são células que, ao sofrer diferenciação, destroem as células com microorganismos em seu citoplasma (Figura 6). Ainda é limitado o mecanismo de tolerância periférica das células T CD8<sup>+</sup>, portanto a maior parte da discussão irá focar nos linfócitos T CD4<sup>+</sup> <sup>(15)</sup>.



As células T auxiliares ou CD4<sup>+</sup> podem expressar outras moléculas de superfície, tais como ligantes CD40 (CD154), e secretam citocinas que se ligam aos receptores nos macrófagos e linfócitos B promovendo sua ativação (Figura 7). Essas células T CD4<sup>+</sup> se dividem em células T CD4<sup>+</sup> regulatórias e efetoras.

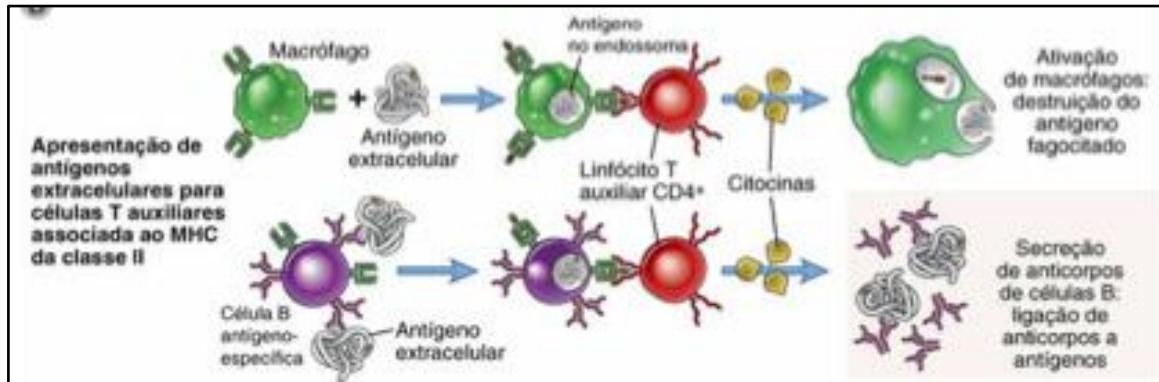
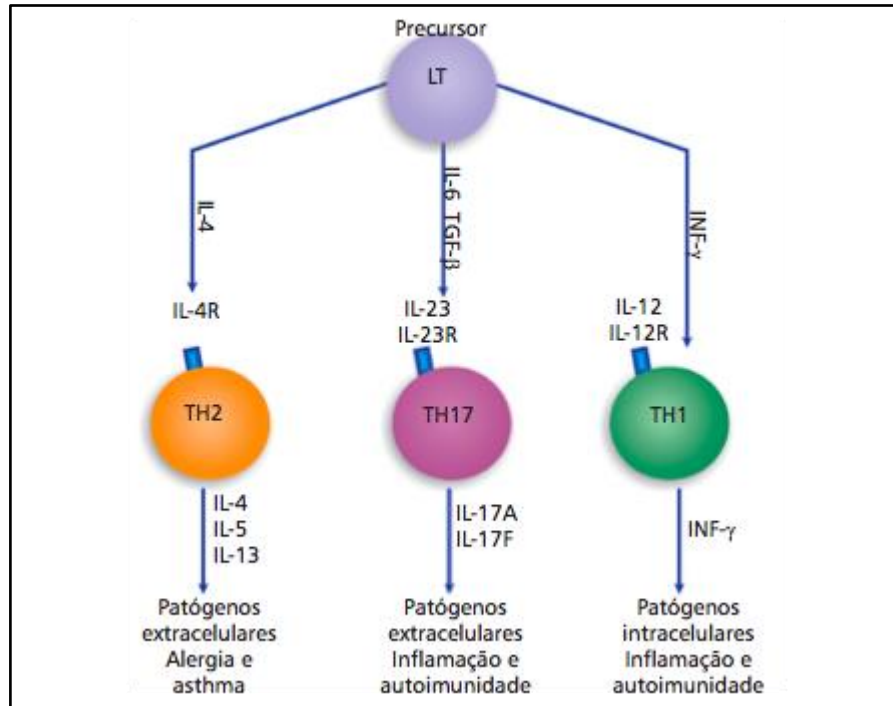


Figura 7 - Ação dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> estimulados por antígenos apresentados por macrófagos e linfócitos B, promovem secreção citocinas que ativam por sua vez células B e macrófagos (Fonte: *Imunologia Celular e Molecular*, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 6, pg. 317).

Os linfócitos TCD4<sup>+</sup> efetores são linfócitos que ativam linfócitos B, células dendríticas e macrófagos e são gerados pelo reconhecimento de um antígeno. (Figura 7). São divididas principalmente nos subgrupos TH1 (do inglês, *T helper cell 1*), TH2, TH17 e células T auxiliares folicular Tfh (do inglês, *T follicular helper cells*) e cada subgrupo está associado a diferentes tipos de lesões de tecidos em doenças imunológicas e diferentes padrões de secreção de citocinas, e o subgrupo de células T auxiliares folicular tem seu destaque nas doenças inflamatórias imunomediadas associadas a fornecimento de células B e produção de anticorpos. (Figura 8) <sup>(15; 90; 91)</sup>.



**Figura 8 - Subgrupos de linfócitos TCD4+ efetores. (figura não inclui subgrupo citado acima Tfh). As células TCD4+ diferenciam-se em subgrupos distintos em resposta a antígenos, coestimuladores e citocinas. (Fonte: Imunologia Clínica na Prática Médica, 1 ed, Julio Cesar Voltarelli, cap. 1, pg. 18).**

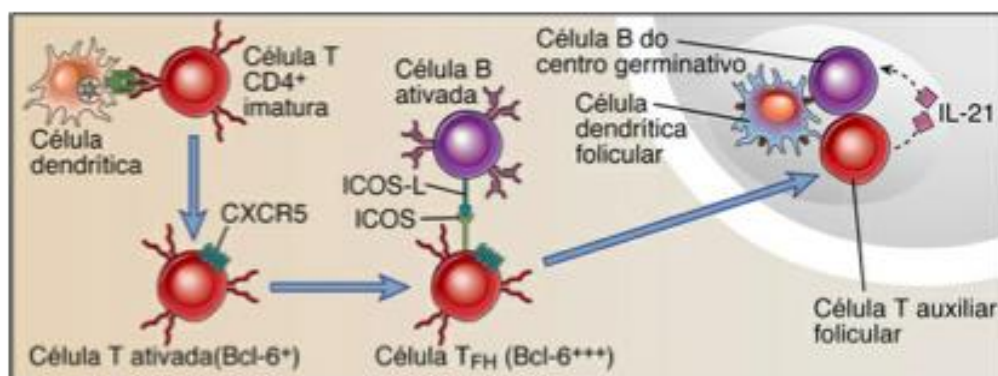
As respostas dos subgrupos TH1, Th17 e Tfh são as mais relacionadas às doenças inflamatórias autoimunes. As respostas inflamatórias do subtipo TH1 tem como principal citocina o IFN- $\gamma$ , e como receptores de quimiocinas, o CXCR3 e o CCR5 que se ligam às quimiocinas elaboradas nos tecidos durante as respostas imunológicas inatas, além da expressão neste subgrupo de células de altos níveis de ligantes para a E-selectina e P-selectina, que agem auxiliando a migração dessas células para os locais de inflamação (onde o endotélio expressa as selectinas) <sup>(15)</sup>.

As células TH2 estão associadas as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e expressam receptores de quimiocinas CCR3, CCR4 e CCR8, e costumam ser encontradas em locais de infecção por helmintos ou reações alérgicas. As citocinas não são específicas de um subgrupo celular <sup>(15)</sup>. Embora as citocinas Th2 tenham sido classicamente associadas a inibição da ação das citocinas TH1 inflamatórias, as células Th2 podem, sob certas condições, causar doenças induzidas por células Th1; portanto, relacionar respostas tipo Th1 ou Th2 à suscetibilidade ou resistência a doenças autoimunes particulares não parece apropriado <sup>(92)</sup>.

O subgrupo de células TCD4+ efectoras TH17 está relacionado as citocinas IL-17, IL-21 e IL-22 e a expressão dos receptores de quimiocinas CCR6 que se liga a quimiocina CCL20 que por sua vez é produzida por vários tipos celulares de tecidos e macrófagos <sup>(15)</sup>. O padrão Th17 tem sido associado aos processos autoimunes graves. <sup>(90)</sup>.

As células Tfh são especializadas em auxiliar células B, e são encontradas em áreas de células B no tecido linfóide secundário (linfonodos, baço), onde interagem por meio do seu receptor de quimiocina CXCR5 com seu ligante CXCL13 nos linfócitos B <sup>(91)</sup>. Nos centros germinativos do folículo linfóide, essas células T auxiliares foliculares (célula Tfh) interagem com linfócitos B para gerar plasmócitos de vida longa secretores de anticorpos de alta afinidade (Figura 9) <sup>(15)</sup>.

Assim como o subtipo Th17, as células Tfh tem a capacidade de produzir IL-21 e expressar o receptor IL-23 (IL-23R), a molécula coestimuladora induzível de células T (ICOS, do inglês *inducible co-stimulator*) e o fator de transcrição c-Maf (do inglês, *musculoaponeurotic fibrosarcoma*), todos essenciais para expansão desses subgrupos de células. A função dessas células TCD4+ Tfh CXCR5+ e de seu produto primário IL-21 na ativação e diferenciação de células B é essencial na imunidade humoral e a desregulação dessas células poderiam contribuir para exacerbar uma resposta humoral em doenças autoimunes (Figura 9) <sup>(91)</sup>.



**Figura 9 - Geração de células Tfh. Inicialmente as células T são ativadas pelas células dendríticas e por células B ativadas, em seguida células Tfh migram para os centros germinativos onde ativam células B. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 12, pg. 590).**

O outro grupo de células TCD4+ são formados pelos linfócitos T regulatórios. (Figura 10) Conforme comentado anteriormente nos mecanismos de tolerância central, os linfócitos imaturos que reconhecem antígenos próprios sofrem seleção negativa ou diferenciam-se em linfócitos T regulatórios. Os linfócitos T CD4+

regulatórios FoxP3+(Treg) são as células de destaque nos mecanismos de tolerância periférica (FoxP3+ faz referência a um fator da proteína escurfina pertencente à família de fatores de transcrição "cabeça em garfo" do inglês *Forkhead box P3*). Na tolerância periférica, a supressão pelas células *Treg* irá ocorrer em tecidos não linfóides e nos órgãos linfóides secundários (linfonodos, baço e tecidos linfóides regionais, tais como tecidos linfóides associados à mucosa). Os linfócitos TCD4+ regulatórios vão agir na supressão das respostas imunológicas (ativação de linfócitos T, B e diferenciação de células NK), mantendo a autotolerância, sendo que as principais citocinas envolvidas na produção e sobrevivência dessas células são o TGF- $\beta$  e a IL-2, e citocinas envolvidas na função dessas células são TGF- $\beta$  e IL-10 <sup>(15)</sup>.

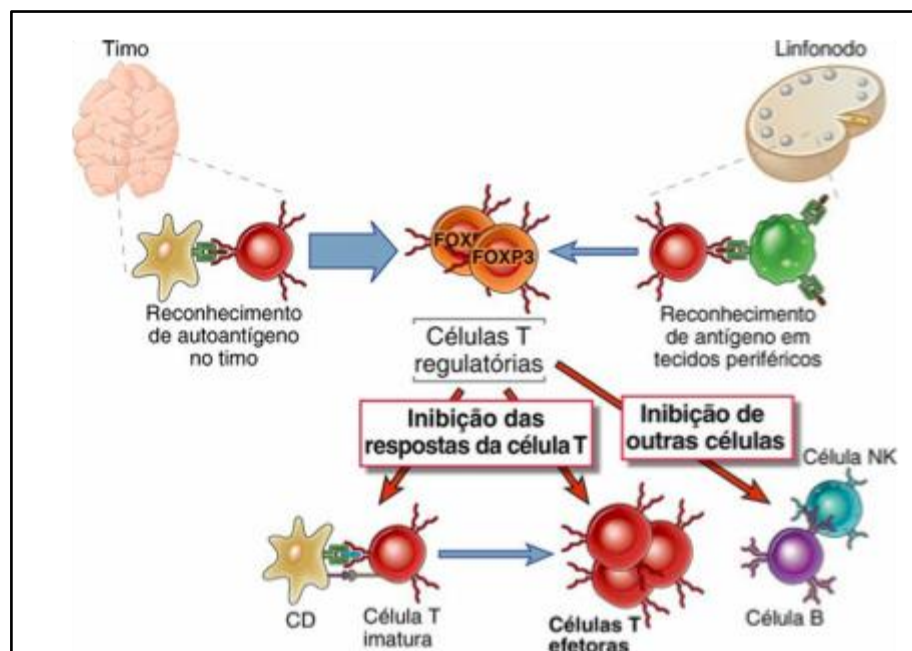


Figura 10 - Células T regulatórias. São geradas pelo reconhecimento autoantígeno no timo ou nos órgãos periféricos e na periferia irão inibir outras células ou as respostas da célula T (Fonte: *Imunologia Celular e Molecular*, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 744).

### 1.5.1. Regulação das funções imunes pela Prolactina e Dopamina

A relação entre o eixo de regulação lactotrófico e a imunidade tem sido sugerida por diversos mecanismos, envolvendo a codificação genética, a ação parácrina da prolactina e da dopamina em células do tecido hematopoiético e a presença de receptores da prolactina e dopaminérgicos em células B e T.

O gene da prolactina humana está localizado no braço curto do cromossomo 6, estando próximo à região codificadora do HLA, o conjunto de genes responsáveis

pela tradução das proteínas do complexo principal de histocompatibilidade ou MHC que são as moléculas expressas na superfície das células apresentadoras de antígenos <sup>(93)</sup>.

Foi demonstrada a produção de prolactina em células do sistema imune <sup>(19)</sup>, bem como existência de receptor de prolactina nessas células <sup>(18)</sup>. Algumas isoformas de prolactina já foram identificadas em células imunes maduras e hematopoiéticas humanas normais. Em culturas de timócitos humanos foram identificadas 3 formas de PRL, de 24, 21 e 11kDa. A PRL 27 kDa é sintetizada por células mononucleares e a PRL 25kDa foi encontrada em células T JURKAT. Publicações recentes sugerem que a PRL extra-hipofisária teria peso molecular e atividade biológica diferentes da PRL intra-hipofisária <sup>(94)</sup>.

Por outro lado, algumas citocinas inflamatórias (IL-1, IL-2, e IL-6) são capazes de induzir também liberação de PRL hipofisária além de liberação parácrina de PRL <sup>(89)</sup>, enquanto outras citocinas como endotelina-3 e IFN- $\gamma$  teriam influência inibitória nessa liberação <sup>(82)</sup>.

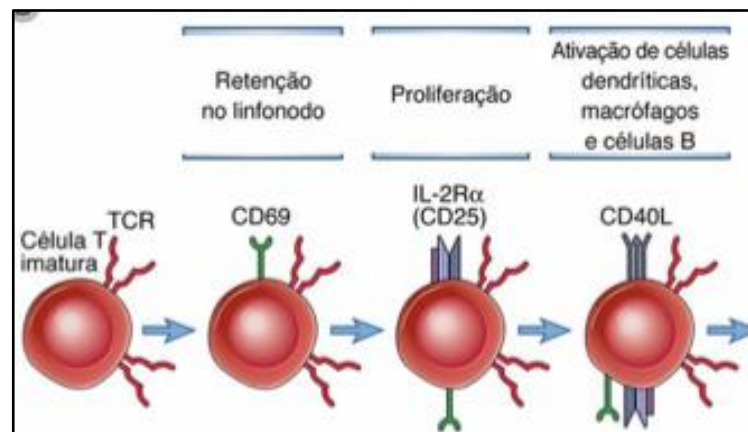
O envolvimento da Dopamina na regulação imunológica é sugerido pela expressão de receptores de dopamina no sistema imune, sendo a menor expressão entre as células T e monócitos, e a maior expressão em células B e células NK <sup>(25)</sup>. A expressão desses receptores pode variar conforme o estado de ativação de células imunes específicas. Em alguns tipos celulares também acontece a síntese, estoque em vesículas (como em neutrófilos e células dendríticas) e liberação de dopamina <sup>(60)</sup>. Não existem estudos que relacionem o sistema dopaminérgico nessas células com a liberação autócrina ou parácrina de prolactina nas células imunes.

## **1.5.2 Ações da Prolactina e da dopamina em células específicas do Sistema Imunológico**

### **1.5.2.1 Células T imaturas**

A Prolactina regula a maturação no timo das células T com marcadores de superfície CD4- CD8- para células T CD4+CD8+ via expressão do receptor de IL-2 (IL-2R) <sup>(98)</sup>. Esse receptor é constituído por três proteínas: CD25 (cadeia alfa do receptor de IL-2, IL-2R $\alpha$ ) que é exclusiva desse receptor, CD122 e CD 132. A

expressão desse receptor de citocina permite que células T ativadas respondam à citocina promotora de crescimento IL-2 (Figura 11). Além disso, a Prolactina leva ao aprimoramento da célula pró-B (linfócito B imaturo)<sup>(99)</sup>, regulando ainda a manutenção da viabilidade do timócito, que são linfócitos T em vários estágios de maturação no timo<sup>(98)</sup>. Estudos mostram ainda que PRL estimula produção de IFN- $\gamma$  (*interferon-gama*) através fator 1 regulatório interferon (IRF-1), um gene do fator de transcrição. IRF-1 é um importante regulador na diferenciação e maturação das células B e T. A prolactina ativa ainda proteína quinase C que é essencial para proliferação célula T sendo comitogênica com IL-2<sup>(19)</sup>. A produção direta de dopamina, juntamente com outras catecolaminas tem sido identificada em timócitos e células estromais<sup>(100)</sup> e ainda a dopamina e seus receptores foram identificados na região da junção córtico-medular lobular e na medula, onde ocorrem as etapas finais da maturação do timócito<sup>(101)</sup>.



**Figura 11 - Alteração das moléculas de superfície a partir da célula T imatura. Expressão do receptor de IL-2, permitindo que essa célula esteja apta a ação da IL-2 na promoção da sobrevivência das células Treg e da proliferação das células T ativadas por antígeno. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 09, pg. 481)**

#### 1.5.2.2 Células Dendríticas e Linfócitos T

As células dendríticas (DCs) são as principais células apresentadoras de antígenos APC (do inglês, *Antigen Presenting Cells*) para ativação das células T virgens (células T maduras que não tiveram contato com antígeno), e apresentam como característica fenotípica comum a expressão da molécula CD11c<sup>(15)</sup>. Quando na ausência de antígenos estranhos, as células dendríticas podem apresentar autoantígenos para estimular as células *Treg*, ajudando a manter a tolerância periférica<sup>(102)</sup>.

Em células dendríticas murinas esplênicas, a Prolactina aumenta a expressão do MHC classe II e dos receptores CD40, de maneira aberrante <sup>(103)</sup>. A formação do complexo MHC-Peptídeo antigênico ligado aos receptores de células T (RCT/TCR) juntamente com a ligação do receptor CD40 (CD154) das APCs às moléculas de superfície CD40L (ligante CD40) do linfócito T, promove a secreção de citocinas como IL-12 (para promoção da diferenciação das células T), aumentando a capacidade das APCs de processar e apresentar antígenos, além de promover a expressão de moléculas coestimulatórias como moléculas B7 (B7-1 ou CD80 e B7-2 ou CD 86), (Figura 12) <sup>(15)</sup>. O fator estimulador de colônias de granulócito/macrófago (GM-CSF, do inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) parece ser um fator importante no desenvolvimento das células dendríticas. A prolactina interage com GM-CSF no processo de maturação da célula dendrítica na apresentação de antígeno. Em um experimento com cultura de células de doadores saudáveis, a prolactina isolada em concentrações fisiológicas (10-20 ng/ml) teve ação inibitória na apresentação de antígeno pelas DCs, enquanto que em altas concentrações (80 ng/ml) apresentou efeito estimulatório. No entanto, concentrações fisiológicas agindo em sinergia com GM-CSF, induziram também um aumento nos níveis de maturação das células dendríticas. A ação da prolactina na diferenciação de monócitos em DCs foi observada na expressão de moléculas apresentadoras de antígeno MHC II e coestimuladoras B7-1(CD80) e B7-2 (CD86) <sup>(104)</sup>. A interação das moléculas coestimulatórias CD80/CD86 expresso nas APCs com as CD28 expressas nos linfócitos T, leva a produção de IL-2 e expressão do seu receptor alta afinidade CD25 que favorece a expansão de linfócitos específicos <sup>(15)</sup>.

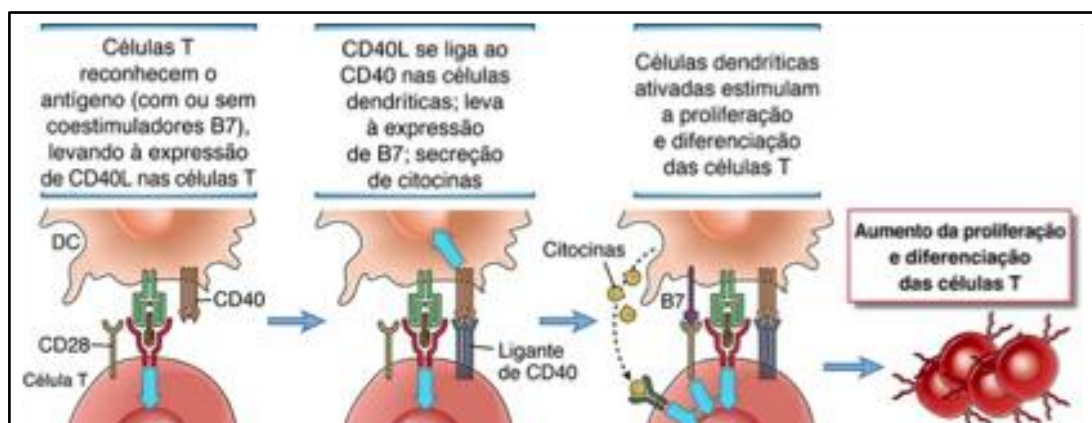


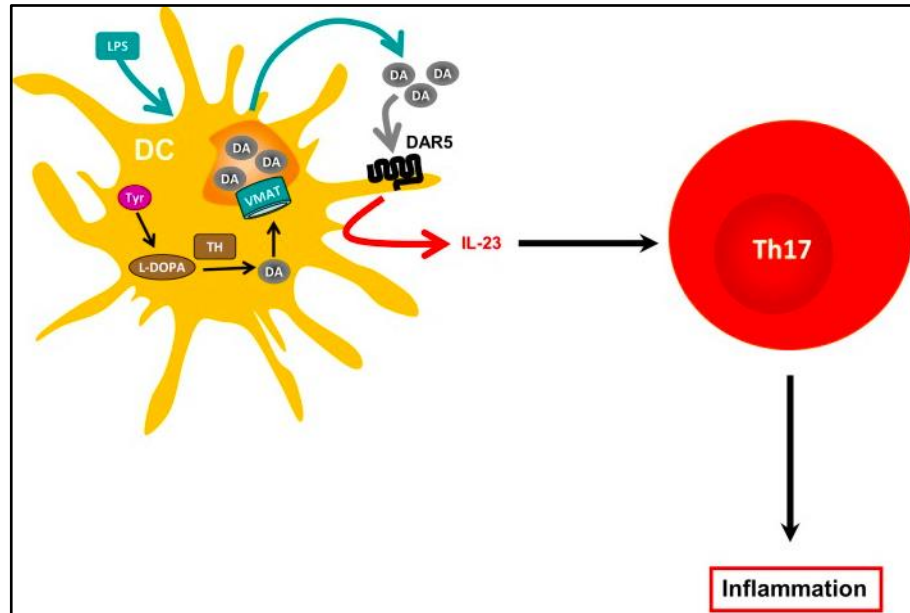
Figura 12 - Interação linfócito e célula dendrítica ativadas por antígeno. (Fonte: Imunologia Celular e Molecular, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 09, pg. 477).

A prolactina também demonstrou promover aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-10, IL-12 e TNF- $\alpha$  em células dendríticas <sup>(105)</sup>. Estudos sugerem também influência da prolactina na maturação das células dendríticas, inclinando a função de apresentação de antígeno para um fenótipo pró-inflamatório (subgrupo de células dendríticas plasmocitoides, que são respondedores precoces a infecção viral) com aumento da produção de interferon  $\alpha$  (que faz parte dos interferons tipo 1 importantes para as respostas imunes antivirais) <sup>(94)</sup>.

As células dendríticas juntamente com os linfócitos Tregs constituem fontes de dopamina, uma vez que expressam tirosina hidroxilase (TH), que catalisa a primeira etapa necessária para biossíntese de dopamina. Como essas células não possuem a dopamina- $\beta$ -hidroxilase, que é a enzima necessária para metabolizar a dopamina e transformá-la em epinefrina e norepinefrina, elas acumulam dopamina. Além disso, as DCs humanas têm dopamina intracelular liberada após a apresentação do antígeno as células T (Figura 13). Já as células Tregs humanas vão conter tanto dopamina quanto outras catecolaminas, enquanto as células T efectoras contêm pequenas quantidades de catecolaminas<sup>(106)</sup>.

As células dendríticas juntamente com os linfócitos T expressam predominantemente receptores dopaminérgicos D1 *like* (D1DR e D5DR), em oposição às células T virgens e células T CD4+ imaturas (CD4+CD45RA) que expressam receptores D2 *like* (D2DR, D3DR e D4DR). A presença de determinados subtipos de receptores dopaminérgicos parece favorecer a resposta inflamatória <sup>(107)</sup>. A liberação de dopamina que ocorre quando da maturação das células dendríticas poderia agir nos receptores D5R promovendo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, induzindo a resposta Th17, o que pode contribuir para desenvolvimento da autoimunidade <sup>(102)</sup>. O uso de antagonistas D1 *like* demonstrou inibição da diferenciação das células TH17 mediada pelas células dendríticas, se opondo ao efeito encontrado com o uso de antagonistas D2 *like* (Figura 13) <sup>(107)</sup>.





**Figura 13 - Produção de Dopamina pelas células dendríticas e sua ação nos receptores D5DR (=DAR5) na diferenciação das células TH17 (Fonte: Pacheco et al., 2014, pg. 5).**

Os resultados de um estudo publicado em 2016, sugeriam que a expressão do subtipo 3 de receptor dopaminérgico (D3DR) contribuiria para a diferenciação de células efetoras de respostas Th1, e nesse estudo não apresentava alteração da polarização para células Th17 e revelava restrição à diferenciação de células Th2 *in vitro*. Os resultados sugeriam que quando os níveis de DA são relativamente altos, a sinalização D1DR e / ou D5DR (*D1 like*) era dominante sobre os efeitos desencadeados por D3DR, e promoviam assim a diferenciação Th2 nas células T CD4+. No entanto, quando os níveis de DA eram baixos, o D3DR era seletivamente estimulado, e os sinais promotores de Th2 eram perdidos e o fenótipo Th1 era favorecido, facilitando o potencial inflamatório das células T CD4+ <sup>(108)</sup>.

Em outro experimento mais recente, com diferentes concentrações de dopamina, persistia um efeito anti-inflamatório mediado pela supressão de mediadores pró-inflamatórios como as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ; da enzima que participa da produção do óxido nítrico a iNOS (do inglês *inducible nitric oxide synthase*) e da supressão da ativação de inflamassomos NLRP3 (do inglês, *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*), <sup>(109)</sup>. A ativação de inflamassomos NLRP3 funciona como um sensor nas células dendríticas, macrófagos e outros fagócitos que participam dos mecanismos de imunidade inata para promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$  e IL-18 <sup>(15)</sup>.

### 1.5.2.3 Células *Natural Killer* (NK)

Nas células *natural killer* (NK), tem sido identificada uma maior atividade citolítica nas células K562 (uma linhagem celular de leucemia mieloide crônica humana) de mulheres com concentrações mais elevadas de prolactina, indicando um efeito direto da prolactina regulando positivamente a expressão das moléculas de superfície NKp46 e NKp30. Nesse experimento foi observado que o cortisol apresentou efeito oposto à prolactina, regulando negativamente a expressão de NKp30 <sup>(110)</sup>. As moléculas de superfície NKp46 e NKp30 são membros da família do receptor de citotoxicidade natural (NCR, do inglês *Natural Cytotoxicity Receptor*) expressos por linfócitos NK ativados e não ativados e emitem sinais intracelulares ativadores que induzem a citotoxicidade mediada pelas NK contra as células alvo em especial contra algumas células de patologias específicas (ex: melanomas, carcinomas, e por linfócitos B infectados pelo vírus de Epstein-Barr) <sup>(111)</sup>. Em um outro estudo os níveis de prolactina basal se correlacionaram positivamente com as células NK em mulheres inférteis com hiperprolactinemia <sup>(112)</sup>.

Por sua vez a dopamina também tem ação nas células NK, sendo, como dito anteriormente, esse grupo celular juntamente com os linfócitos B, as células de maior expressão de receptores de dopamina. Nas células NK ativadas, a ativação da via dopaminérgica suprime proliferação dessas células e a secreção de IFN- $\gamma$ , através da participação seletiva do receptor dopaminérgico D5 (D5DR) nessas células ativadas. A ação mediada pelo D5DR está associada a um nível aumentado de microRNA 29a (miR-29a), que recentemente foi relatado como um supressor da produção de IFN- $\gamma$  em células NK humanas. Como IFN- $\gamma$  é uma citocina pró-inflamatória que regula tanto a resposta imune inata e adquirida, o prejuízo da ação dopaminérgica promoveria um estado crônico de ativação dos linfócitos inatos <sup>(28)</sup>.

### 1.5.2.4 Macrófagos e Monócitos

Em relação aos monócitos, estes têm maior expressão de D2DR e D3DR e menor expressão de D4DR e D5DR <sup>(25)</sup>. A dopamina, em um modelo de células incubadas com concentração ótima de lipopolissacarídeo (LPS), pode ter efeito dose-dependente na redução da proliferação celular de monócitos e na expressão de citocinas <sup>(113)</sup>.

Estudos demonstraram a expressão *in vitro* de prolactina nos macrófagos <sup>(44)</sup>, além da identificação do receptor de prolactina em macrófagos <sup>(45)</sup>. Autores sugerem *in vitro* um aumento na produção de óxido nítrico e TNF- $\alpha$  (do inglês *tumor necrosis factor-alpha*) em macrófagos tratados com Prolactina <sup>(114; 99)</sup>, e de IL-1 $\beta$ , IL-12 e IFN- $\gamma$  (*interferon-gama*) em macrófagos tratados com Prolactina e GH (do inglês *growth hormone*), porém nesse último cenário doses mais elevadas de PRL (1000 ng / ml) levavam a produção de citocina anti-inflamatória IL-10, anulando significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias <sup>(115)</sup>.

Em contraste com o estudo acima, a prolactina associou-se à elevação na produção de INF- $\gamma$ , IL-12, IL-10 mas não de TNF- $\alpha$  em sangue total estimulado com fitohemaglutinina (PHA) + lipopolissacarídeo (LPS) em concentrações de prolactina fisiológica ou induzidas por estresse (15-30 ng/ml). Ainda nesse experimento, quando em concentrações elevadas de prolactina, o aumento de INF- $\gamma$  e IL-12 não foi observado. Nesse artigo, os autores justificaram que em condições de concentrações fisiológicas a ativação do receptor de prolactina envolveria a dimerização do receptor por uma molécula isolada; enquanto que em altas concentrações, cada receptor seria acionado prejudicando a sinalização pós-receptor <sup>(116)</sup>.

#### 1.5.2.5 Células B

Nas células B a PRL parece agir nos 3 mecanismos que promovem a autotolerância: apoptose mediada pelo BCR (receptor célula B, que é uma imunoglobulina ligada a membrana), edição do receptor e anergia (Figura 14) <sup>(117)</sup>.

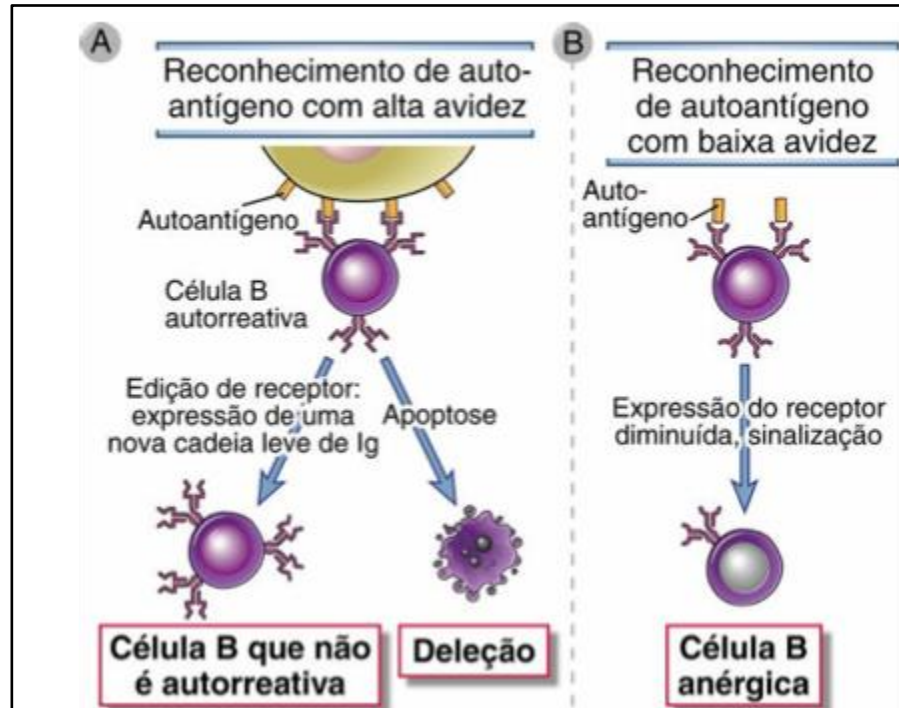


Figura 14 - Mecanismos de tolerância central da célula B. Célula B imatura reconhecendo autoantígenos com alta avides sofre apoptose ou altera a especificidade de seus receptores para evitar autorreatividade ou ainda quando esse reconhecimento acontece com baixa avides a célula torna-se anérgica (Fonte: *Imunologia Celular e Molecular*, 8 ed, Abul K. Abbas, cap. 15, pg. 755).

A prolactina diminui o grau de apoptose mediada pela BCR nas células B T1, assim substituindo a seleção negativa que ocorre nesse estágio de desenvolvimento da célula B, levando a sobrevivência de clones autorreativos, que normalmente se destinariam a deleção, permitindo a sua maturação em células B T2 (Figura 15), <sup>(118)</sup>. Esse feito é dependente da via coestimulatória CD40-CD40L. Ocorre um aumento também da interação entre CD40 da célula B APC e CD40L da célula T promovendo uma regulação para cima da expressão da molécula antiapoptótica Bcl-2 (do inglês, *B-cell lymphoma 2*), resgatando células B autorreativas da seleção negativa <sup>(117)</sup>.

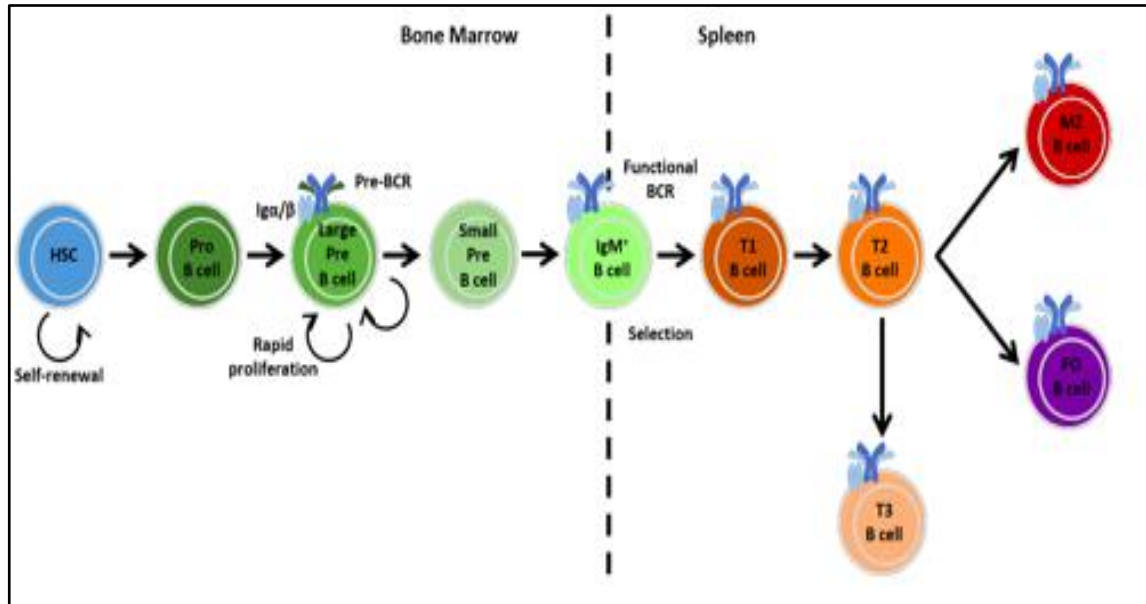


Figura 15 - Estágios de desenvolvimento da célula B e subtipos de células B. Células B imaturas IgM + produzidas na medula óssea migram para o baço, onde se diferenciam em células B de transição BT1 que se sobreviverem a seleção negativa, tornam-se células BT2, antes de se diferenciar em células B foliculares( FO) ou da zona marginal (MZ). As células BT3 não dão origem a células B maduras, representando um subconjunto de células B anérgicas. (Fonte: B-cell development and B-cell subsets (Rebecca Newman), disponível em <http://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/b-cells>).

A prolactina também supra regula a transcrição de fatores antiapoptóticos INF $\gamma$ RII e Trp3 nas células B, mas não se sabe se isso contribui para o papel do hormônio na apoptose mediada pelo BCR. Células BT2 de ratos tratados com PRL mostram uma tendência a resistir ao aumento da apoptose induzida BCR, que pode ser ligada a superexpressão induzida pela PRL do receptor do fator de ativação de células B, BAFF-R (do inglês, *B cell activating factor receptor*). O BAFF é membro da superfamília do ligante do fator de necrose tumoral, e quando ligado ao seu receptor BAFF-BAFF-R e juntamente com a via coestimuladora CD40-CD40L vai fornecer sinais estimulatórios de sobrevivência a células B. O pequeno aumento induzido na expressão do BAFF-R e CD40 poderia ser responsável por acelerar a maturação das células transicionais B em células B maduras <sup>(117)</sup>.

As células B escapam da deleção clonal pela coexpressão de mais de 1 cadeia leve de imunoglobulina na sua superfície. Ratos tratados com PRL tem maior número de células transicionais  $\kappa + \lambda$  (cadeias leves kappa  $\kappa$  e lambda  $\lambda$ ) e observa-se aumento da expressão de RAG-1 (genes ativadores de recombinação) e RAG-2 nas células B transicionais desses ratos tratados com PRL <sup>(117)</sup>.

Quanto ao mecanismo da anergia, as células B anérgicas representam um potencial ameaça de se tornarem autorreativas. Essas células compreendem a maioria do subtipo células B T3 transacionais. Frequência de células B bem como o nível anergia são variáveis muito importantes para indução e manutenção tolerância as células B. A Prolactina não afeta tamanho do subtipo células B T3 transacionais (células anérgicas), mas diminui limite de ativação das células T3. Permanece incerto se esses efeitos da PRL são exclusivos desse hormônio, já que estudos em murinos têm mostrado que níveis persistentemente elevados de estrógeno podem quebrar tolerância célula B e induzir uma síndrome *LES-like* em ratos por prejudicarem a seleção negativa das células B autorreativas <sup>(117)</sup>.

#### 1.6. INTERAÇÃO ENTRE O SISTEMA ENDÓCRINO E AUTOIMUNIDADE

Há controvérsias sobre o papel da prolactina como gatilho ou manutenção das reações autoimunes. Alguns defendem <sup>(95; 96)</sup> que a prolactina tem efeito predominante na promoção do início da doença autoimune, enquanto outros <sup>(97)</sup> acreditam que a prolactina isoladamente seria incapaz de iniciar uma reação imunológica, tendo papel apenas na contribuição na manutenção do balanço das reações imunes, tendo nesse contexto efeito contra regulatório aos glicocorticóides.

Além disso, efeitos imunomodulatórios promovidos pela hiperprolactinemia da gravidez são diferentes das pacientes hiperprolactinêmicas não gestantes, possivelmente pelo efeito inibitório dos hormônios esteróides placentários <sup>(82)</sup>.

As ações precisas dos receptores dopaminérgicos também são descritas algumas vezes como resultados controversos, talvez como sugere o autor de um artigo recente <sup>(25)</sup>, em decorrência da presença de diferentes heterômeros DR com diferentes vias intracelulares de sinalização diferentes das apresentadas pelo DR isolado. Além disso, Capellino *et al.*, destacam a variação na expressão do receptor DR em situações patológicas distintas, o que poderia promover diferentes efeitos dopaminérgicos nas células imunes <sup>(25)</sup>.

### 1.6.1 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune crônica, com comprometimento articular e sistêmico, e que sofre influência de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais <sup>(119)</sup>. A prevalência global da artrite reumatoide, conforme dados publicados em 2014, foi de 0,24%, sendo duas vezes maior em mulheres que em homens <sup>(120)</sup>. Pode se manifestar com edema e dor articular, com destruição da sinóvia articular promovendo deficiência grave e associada a mortalidade precoce <sup>(121)</sup>.

Manifestações extra articulares podem ocorrer em cerca de 40% dos pacientes seja no início ou no curso da doença, e podem se apresentar como nódulos reumatoides, vasculite, pericardite, ceratoconjuntivite *sicca*, uveíte, alterações pulmonares e outros <sup>(122)</sup>.

#### 1.6.1.1 Fisiopatologia

Em pacientes geneticamente predispostos, fatores epigenéticos e fatores de risco ambientais podem induzir mudanças para promover a quebra da tolerância a antígenos próprios e o desenvolvimento da artrite reumatoide.

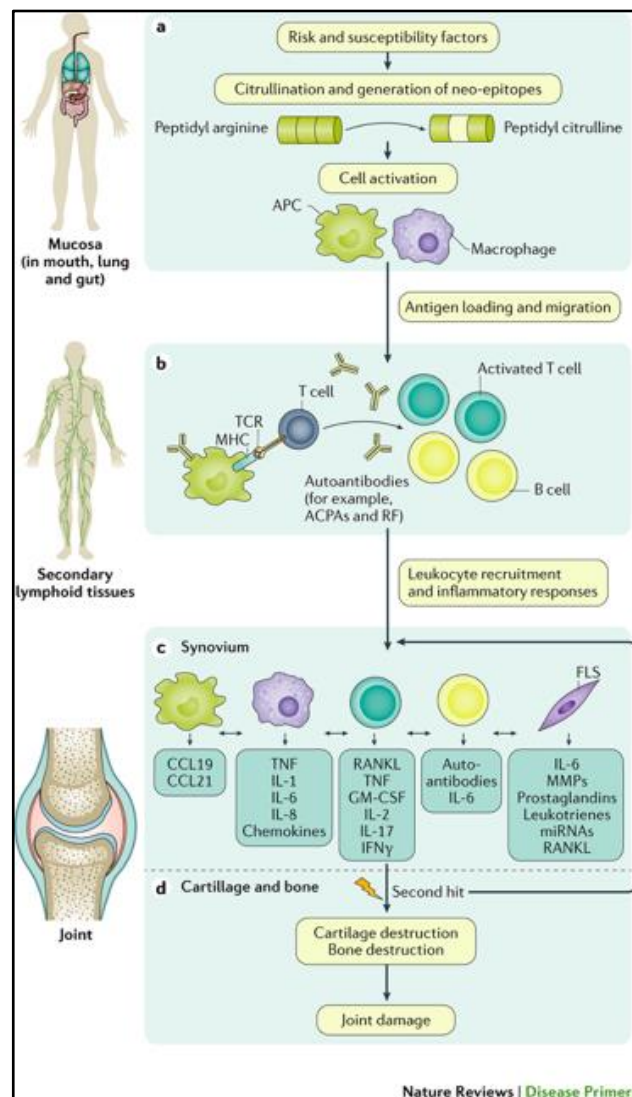
A predisposição genética de algumas variantes de risco HLA identificadas se manifesta em parte devido a mecanismos que promovem alteração da metilação do DNA. A metilação e outros mecanismos epigenéticos como a acetilação de histonas podem ter um papel no desenvolvimento da AR <sup>(123)</sup>. Podem ocorrer diferentes padrões de metilação e transcrição do DNA em células importantes na fisiopatologia da AR como os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) encontrados na sinóvia das articulações, criando um microambiente único para cada articulação <sup>(124)</sup>.

Parece que alguns fatores ambientais, como o tabagismo, por exemplo, podem provocar modificações pós-traducionais como a citrulinação e carbamilação; criando neo-epitopos que podem ser reconhecidos pelo sistema imune. A citrulinação (ou desiminação) ocorre pela indução da peptidil arginina desiminase (PAD), provocando a conversão pós-traducional de arginina em citrulina em uma variedade de proteínas, incluindo proteínas intracelulares (como as histonas) e proteínas da matriz <sup>(123)</sup>.

Os epitopos antigênicos criados são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) como as células dendríticas (Figura 16). Outras

células apresentadoras de antígeno além das células dendríticas, como os macrófagos e as células B ativadas, apresentam antígenos associados a artrite para células T <sup>(122)</sup>. As células T, por sua vez, podem estimular as células B a sintetizar anticorpos, incluindo o fator reumatoide (FR) e os anti-CCP ou ACPAs (do inglês, *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* ou *Anti-citrullinated protein antibodies* respectivamente), (Figura 16) <sup>(123)</sup>.

Além disso, células estromais como os sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS), linfócitos, APCs e macrófagos ativados localmente irão promover vários fatores inflamatórios (Figura 16) <sup>(123)</sup>.



**Figura 16 - Fisiopatologia da AR.** Em pacientes suscetíveis ocorre a geração de neo-epitopos (antígenos) em regiões mucosas. Estes posteriormente são apresentados em tecidos linfóides, promovendo ativação de linfócitos T que, por sua vez, estimulam células B a sintetizar anticorpos. Na sinóvia a ação das diferentes citocinas leva a resposta imune adaptativa persistente que finalmente pode levar à destruição da cartilagem e do osso com dano articular. (Fonte: Smolen et al., 2018)



Nos centros germinativos, as células dendríticas foliculares (FDCs, do inglês *follicular dendritic cells*) podem apresentar proteínas citrulinadas para as células B estimulando também a produção de ACPA de forma T dependente (Figura 16). Os macrófagos parecem ter algum papel na produção desses autoanticorpos ACPA por uma via dependente das células dendríticas foliculares FDC /células T (Giannini *et al*, 2020). Os macrófagos também adicionalmente produzem citocinas como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 <sup>(125)</sup>.

Já foram identificadas proteínas citrulinadas, como fibrinogênio e colágeno tipo II, em tecidos articulares inflamados. Existem anticorpos que parecem reconhecer uma proteína citrulinada Grp78 (proteína regulada pela glicose-78, do inglês, *glucose-regulated protein-78*) encontrada na superfície celular de células mononucleares humanas (monócitos/macrófagos). O Grp78 é um autoantígeno que parece estimular a proliferação de células T sinoviais na AR, sendo que os anticorpos anti-Grp78 também já foram identificados no soro de pacientes com AR. A ligação dos ACPAs ao Grp78 citrulinado desencadeia a produção de TNF- $\alpha$  que contribue também para as reações inflamatórias da AR <sup>(126)</sup>.

Entre as células T envolvidas destaca-se a ativação das células CD4+Th1, CD4 + Th 17 e CD4 + Tfh (T auxiliares folicular Tfh) e Treg. As células TH17, e talvez as TH1, secretam citocinas que recrutam leucócitos para a articulação, além de outras citocinas que favorecem o status inflamatório <sup>(15)</sup>. O subtipo de células TCD4 + Tfh participa na patogênese da AR, e tem sido foco de interesse pela sua participação na produção de anticorpos pelas células B. Por exemplo, em pacientes com sobrepeso ou obesidade o aumento da sinovite apresentado por esses pacientes provavelmente é decorrente do estímulo dos FLS na promoção da geração de células Tfh pela IL-6 solúvel <sup>(119)</sup>.

A participação das células T regulatórias também têm sido pesquisada e já foram identificados três tipos diferentes de células Treg CD4 + FOXP3 + Helios +, CD4 + CD25hi e CD4 + CD25 + CD127dim, sendo observado que a expressão de Helios, um fator de transcrição envolvido na regulação do desenvolvimento de linfócitos, é maior em pacientes com AR tratados com inibidores de TNF $\alpha$ . As células Treg, tentam ainda neutralizar a atividade inflamatória, conforme comprovado por concentrações de IL-10 identificadas no líquido sinovial e no soro <sup>(119)</sup>.

As FLS, por sua vez, ativadas por receptores de reconhecimento padrão do tipo Toll (TLR) produzem e liberam várias citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, CCL20, IL-18. Essas células, entretanto, também participam modulando o fenótipo e a função de outras células imunes como os monócitos <sup>(119)</sup>. A presença do RANKL (ativador de receptores do fator nuclear *kappa*-B ligante RANKL do inglês, *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) expresso pelas FLS, favorece a diferenciação dos monócitos em precursores de osteoclastos e posterior destruição óssea <sup>(127)</sup>. Tem sido proposto que a IL-26 promoveria o aumento da expressão do RANKL em fibroblastos sinoviais FLS. A IL-26 é produzida principalmente pelas células TH1, TH17, células NK, macrófagos, FLS e sinoviócitos <sup>(119)</sup>. Mais recentemente tem se destacado o papel dos autoanticorpos e alterações na expressão de microRNA <sup>(128)</sup> como mecanismos patogênicos para o desenvolvimento de erosões ósseas, sendo que os autoanticorpos podem ainda estar associados a osteoporose sistêmica na AR, mesmo antes do início da artrite <sup>(129)</sup>. Favorecendo a dificuldade de reparo das erosões, a função osteoblástica está prejudicada também pelos níveis aumentados de citocinas, pela superprodução de antagonistas da sinalização da via canônica Wnt, além da produção deficiente de proteínas morfogenéticas ósseas <sup>(128)</sup>.

A liberação de citocinas, especialmente TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1, contribui para a inflamação sinovial. Autoanticorpos formando complexos imunes também favorecem a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF. A concentração de TNF $\alpha$  e de IL-6 no fluido sinovial é maior que a concentração sérica, provavelmente porque essas citocinas são produzidas pelas FLS nas articulações afetadas <sup>(119)</sup>.

A IL-6 na articulação age diretamente nos neutrófilos através da ligação ao seu receptor IL-6R na membrana, contribuindo para inflamação e destruição articular com a secreção de enzimas proteolíticas e intermediários reativos de oxigênio. Quando ligada ao seu receptor solúvel sIL-6R, a IL-6 juntamente com IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  vai levar a produção fator de crescimento endotelial vascular, VEGF (do inglês, *vascular endothelial growth factor*), favorecendo a angiogênese que também participa da sinovite <sup>(125)</sup>.

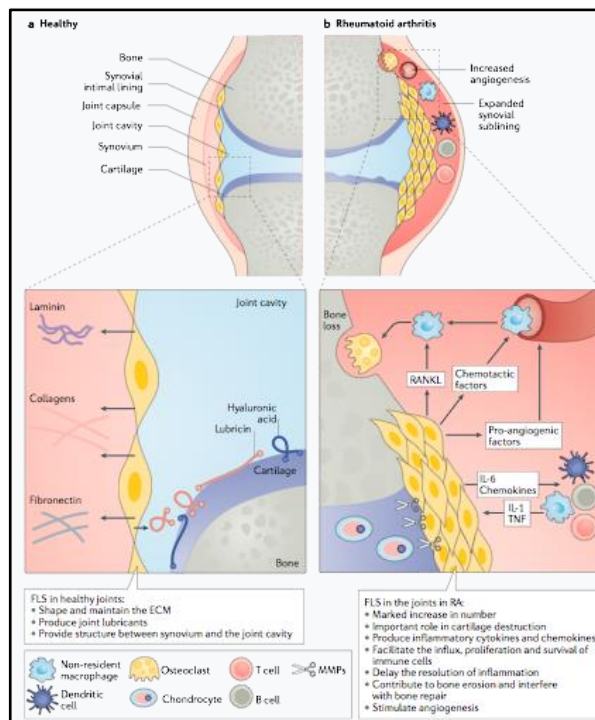
A presença de ACPAs isoladamente não promove sinovite. Os ACPAs juntamente com um insulto/hipóxia microvascular (que irá estimular angiogênese) ou

com a ativação do complemento ou ainda com a formação de imunocomplexos é que darão início a sinovite clínica <sup>(123)</sup>.

A inflamação sinovial é resultado da infiltração dessas células mononucleares, em especial células T e macrófagos, juntamente com a ativação das células estromais com destaque para as FLS e os sinoviócitos semelhantes a macrófagos. <sup>(123)</sup>. O revestimento que antes correspondia a sinóvia saudável se expande, formando um tecido hiperplásico conhecido como pannus. A expansão das FLS parece ser resultado em parte da baixa taxa de apoptose dessas células no contexto da AR <sup>(127)</sup>.

Os sinoviócitos semelhantes a macrófagos, citados anteriormente, também produzem citocinas como IL-1, IL-6 e TNF (Figura 17) <sup>(123)</sup>.

As FLS na interface pannus/cartilagem além de produzir citocinas, também produzem enzimas que degradam a matriz, chamadas MMPs (metaloproteinases da matriz, do inglês *matrix metalloproteinases*). Além disso, as FLS também expressam padrões específicos de microRNAs que contribuem para a manutenção de um fenótipo inflamatório <sup>(123)</sup>.



**Figura 17 - A articulação sinovial na saúde e na AR. Na articulação saudável: a camada de células FLS produz lubrificantes como ácido hialurônico e lubrificina e ajuda a moldar a matriz extracelular (ECM). Na articulação com AR: Formação de um pannus hiperplásico invasivo. Os FLS expressam MMPs que destroem a cartilagem e estruturas da matriz. Os FLS produzem citocinas, quimiocinas e fatores pró angiogênicos e facilitam a osteoclastogênese inibindo o reparo ósseo. (Fonte: Nygaard & Firestein, 2020, p. 318).**

A destruição da cartilagem e do osso pela secreção das MMPs no líquido sinovial e da invasão direta desses tecidos e a formação de novos vasos sanguíneos irá favorecer o dano articular <sup>(125)</sup>. Na artrite reumatoide estabelecida os macrófagos e fibroblastos são as principais células responsáveis pela perpetuação da sinovite <sup>(123)</sup>.

A liberação de citocinas pró-inflamatórias favorece efeitos sistêmicos, como elevação de proteínas de fase aguda (como PCR), anemia de doença crônica, doença cardiovascular, osteoporose e comprometimento eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em fadiga e depressão <sup>(125)</sup>.

Os distúrbios metabólicos presentes na artrite reumatoide são associados com o grau de inflamação e com as concentrações de citocinas, em especial TNF- $\alpha$  e IL-6 <sup>(130)</sup>. O TNF- $\alpha$  e a IL-17 também agem aumentando a resistência à insulina, alterando o perfil lipídico e promovendo estresse oxidativo <sup>(131)</sup>. A indução de artrite em camundongos esteve associada com a redução na expressão de genes envolvidos na lipogênese e uma super regulação de genes envolvidos na lipólise, com destaque para aumento da expressão da enzima lipolítica lipase hormônio sensível. Além disso no mesmo grupo de camundongos do estudo referido foi observado uma redução na expressão de RNA mensageiro dos genes envolvidos na sinalização insulínica como o GLUT4 (transportador de glicose 4, do inglês, *glucose transporter 4*), IRS-1 (substrato 1 do receptor de insulina, do inglês, *insulin receptor substrate 1*) e IRS2, e um aumento da fosforilação do substrato do receptor de insulina IRS em serina combinado com a redução da fosforilação deste receptor em tirosina. Somado a isso, foi demonstrado ainda nesse estudo um aumento na fosforilação e expressão protéica de uma quinase serina/ treonina chamada AKT, uma via envolvida na iniciação e tradução da síntese de proteínas, sendo especulado que a ativação prolongada no caso desses camundongos poderia levar a um feedback negativo na sinalização insulínica. Esses achados foram observados no tecido adiposo e esquelético desses camundongos e contribuem para a resistência insulínica. Além disso, o aumento da lipólise observado, mas mantendo níveis plasmáticos reduzidos de ácidos graxos não esterificados sugere que os lipídios poderiam estar sendo oxidados e acumulados em outros tecidos como o fígado, também contribuindo para a resistência insulínica encontrada <sup>(130)</sup>. Publicações também trazem a possibilidade de que concentrações, não suficientes para promover apoptose, de citocinas como IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$

comprometam a secreção insulínica estimulada por glicose em cultura de células  $\beta$  de ilhotas desviando o metabolismo para um estado catabólico <sup>(132; 133)</sup>.

A IL-17 também afeta cardiomiócitos induzindo inflamação e apoptose, resultando em remodelação do miocárdio. Há ainda disfunção vascular generalizada com vasodilatação prejudicada, que está diretamente relacionada com marcadores inflamatórios elevados, como PCR de alta sensibilidade. Os efeitos das citocinas nas células endoteliais favorecem ainda um estado de hipercoagulabilidade <sup>(131)</sup>.

#### 1.6.1.2 Critérios Diagnósticos

Em 1987 foram propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR; anteriormente, *American Rheumatism Association*) critérios clássicos para diagnóstico da doença, que em 2010 foram revisados pelo ACR e pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR, do inglês, *European League Against Rheumatism*) devido à falta de sensibilidade para os casos de doença inicial. Pelos critérios introduzidos em 2010, AR é definida pela presença confirmada de sinovite clínica definida em pelo menos 1 articulação, sem um diagnóstico alternativo que justifique a sinovite, e pontuação total de 6 ou mais em 4 domínios numa escala de pontuação máxima de 10 <sup>(121)</sup>.

**Quadro 1 - Domínios classificatórios e sua pontuação para diagnóstico de AR 2010 ACR/EULAR (Fonte: Modificado a partir de Aletaha et al., 2010)**

<b>Acometimento articular (0-5)</b>	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não são contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não são contadas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5
<b>Sorologia (0-3)</b>	
FR negativo E ACPA negativo	0
FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2
FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3
<b>Provas de atividade inflamatória (0-1)</b>	
PCR normal E VHS normal	0
PCR anormal OU VHS anormal	1
<b>Duração dos sintomas (0-1)</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Alguns pacientes que na avaliação inicial apresentam erosões típicas da AR devem também ser incluídos como diagnóstico definitivo de AR, assim como pacientes de longa data com doença inativa, mas que preenchem os critérios apenas com base em dados disponíveis retrospectivamente ou naqueles pacientes com doença precoce em tratamento que podem preencher os critérios à medida que a doença evolui com o tempo <sup>(121)</sup>.

Como mostrado nos critérios diagnósticos, a doença pode cursar com elevação de anticorpos conhecidos como Fator Reumatoide, que são anticorpos contra porção Fc da imunoglobulina G. Esses anticorpos não são específicos da Artrite Reumatoide, podendo inclusive ser identificados em indivíduos saudáveis. Até 4% de indivíduos jovens saudáveis caucasianos podem cursar com presença de FR em baixos títulos, enquanto em indivíduos idosos IgM-FR às vezes são observados, sugerindo que eles podem ser uma consequência da desregulação imunológica relacionada à idade. Títulos elevados de fator reumatoide podem predizer o desenvolvimento da AR. Foi relatado que seu aparecimento no soro segue uma sequência antes do diagnóstico: primeiro IgM-FR, seguido de IgA-FR e finalmente IgG-FR. Além do seu papel no diagnóstico, a titulação desses anticorpos podem também trazer informações terapêuticas e prognósticas, visto que altas concentrações de IgA-FR estão associadas a pior resposta a algumas drogas, por exemplo que agem como inibidores TNF $\alpha$ . Além disso, altas concentrações de FR são associadas a doenças mais graves e melhores respostas às drogas que tem como mecanismo controlar a ativação das células B <sup>(134)</sup>. São considerados títulos altos de fator reumatoide valores acima de 3 vezes o limite superior da normalidade para o teste e o ensaio de laboratório <sup>(121)</sup>.

Outros anticorpos avaliados são o anti-CCP ou ACPAs que são os anticorpos mais específicos na AR e são moderadamente sensíveis; sendo, portanto, a combinação dos dois anticorpos preferível para melhorar a acurácia diagnóstica. Os ACPAs são anticorpos dirigidos contra peptídeos que sofreram citrulinização, mecanismo descrito previamente na fisiopatologia <sup>(126)</sup>.

### **1.6.1.3 Avaliação e seguimento dos pacientes com Artrite Reumatoide**

#### *1.6.1.3.1 Índices compostos de Atividade da doença*

Para avaliar o grau de atividade da artrite reumatoide utiliza-se alguns sistemas de escores. Há índices que levam em consideração achados clínicos associados a

marcadores de inflamação (como o aumento da velocidade de hemossedimentação VHS e da proteína C reativa PCR) para estabelecer pontuações que definam doença em remissão ou doença com baixa, moderada e alta atividade.

*DAS-28: Disease Activity Score in 28 joints erythrocyte sedimentation rate*

Para cálculo do DAS-28 ou DAS28-ESR (do inglês, *Disease Activity Score in 28 joints erythrocyte sedimentation rate*), um dos índices mais utilizados nessa graduação de atividade de doença, é necessário incluir os valores do VHS em mm/h, assim como dados clínicos relativos à dor ou edema em 28 articulações analisadas (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente), além da escala visual analógica de saúde global segundo o paciente (EVAp) que varia de 0-100 mm. Pode-se alternativamente utilizar a proteína C reativa para cálculo do DAS-28, sendo nesse caso denominado DAS28-CPR (do inglês, *Disease Activity Score in 28 joints C reative protein*)<sup>(135; 136)</sup>.

*SDAI: simplified disease activity score e CDAI: clinical disease activity score*

O SDAI (do inglês, *simplified disease activity score*) utiliza soma de dados clínicos (dor e edema) de 28 articulações pré-estabelecidas, a EVAp (de 0-10 cm) , a Escala visual analógica de atividade de doença segundo o médico EVAm (de 0-10 cm) e o valor da proteína C reativa (PCR de 0,1 a 10 mg/dl). O CDAI (do inglês, *clinical disease activity score*) utiliza a soma das mesmas variáveis do SDAI sem o valor da PCR<sup>(136; 137)</sup>.

Os pontos de corte desses escores têm sofrido variações na literatura ao longo do tempo, e podem mostrar resultados discordantes quando comparados entre si, e também, sua validade externa tem sido aferida em populações específicas<sup>(138)</sup>.

**Quadro 2 - Pontos de corte dos índices de atividade de doença nos pacientes com AR. DAS, *disease activity score*; CDAI, *clinical disease activity index*; SDAI, *simplified disease activity index* (Fonte: Modificado de Canhão et al., 2018, p 3).**

Índice	Remissão	Baixa	Moderada	Alta
DAS28-VHS	<2.6	≥ 2.6 e ≤ 3.2	> 3.2 e ≤ 5.1	> 5.1
CDAI	≤ 2.8	>2.8 e ≤ 10	> 10 e ≤ 22	>22
SDAI	≤ 3.3	>3.3 e ≤ 11	> 11 e ≤ 26	>26

#### 1.6.1.3.2 Avaliação do status funcional HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

Outra ferramenta muito utilizada para avaliação e seguimento dos pacientes com artrite reumatoide, é o HAQ-DI (do inglês, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Trata-se de um questionário para avaliar o status funcional e a qualidade de vida do paciente com AR (anexo 8.1). O questionário é formado por 8 componentes ou categorias num total de 20 atividades específicas. A pontuação de cada categoria corresponde ao número mais alto de qualquer um dos seus itens. A soma das pontuações de cada categoria dividida pelo número de categorias respondidas (pelo menos 6), resultará no score final (resultado entre 0 e 3.0, com scores mais altos indicando pior comprometimento funcional) <sup>(139)</sup>.

#### 1.6.1.3.3 Avaliação da Fadiga

Outra característica clinicamente relevante encontrada nos pacientes com artrite Reumatoide, que precisa ser adequadamente aferida é a fadiga. A fadiga em pacientes com AR é um parâmetro independente e não relacionado à atividade inflamatória, e não existe um instrumento de avaliação padronizado para pacientes com AR <sup>(140)</sup>.

Vários instrumentos têm sido avaliados para melhor quantificar a fadiga e alguns estudos têm mostrado resultados favoráveis com a escala visual analógica de fadiga (VAS, do inglês *visual analogue scale*)( anexo 8.2) em comparação a outras escalas mais detalhadas <sup>(141)</sup>. Essa escala compreende uma linha horizontal de 0 a 10 cm ou 100 mm onde valores mais altos representam uma maior gravidade ou intensidade da fadiga <sup>(142)</sup>. No entanto, outros instrumentos validados e detalhados que medem a fadiga da AR, como o Avaliação da Fadiga Multidimensional (MAF) e a Avaliação Funcional de Terapia de Doença Crônica-Fadiga (FACIT-F) podem ser mais interessantes em estudos que avaliem o mecanismo da fadiga <sup>(141)</sup>.

#### 1.6.1.3.4 Avaliação da Qualidade do Sono

Uma vez que foi identificado que os pacientes com AR com pior qualidade do sono cursaram com maiores pontuações para fadiga <sup>(143)</sup> e que entre os pacientes com AR apenas 18,5% tinham uma boa qualidade do sono <sup>(144)</sup>, pode ser interessante buscar instrumentos para auxiliar na avaliação da qualidade do sono nesses pacientes. Não há instrumentos padronizados para essa população.



A escala de sono de Epworth ESS (ESS, do inglês *Epworth Sleepiness Scale*) (anexo 8.3), é uma ferramenta para avaliar o grau de sonolência diurna das últimas 2 semanas, o que indiretamente sugere a possibilidade de um padrão de sono não reparador. Trata-se de um questionário que quantifica a chance de cochilar em diversas situações diárias, sendo que uma pontuação final  $\geq 9$  indica sonolência diurna excessiva, possivelmente patológica <sup>(145)</sup>.

Em uma publicação de um estudo em pacientes da Bélgica, demonstrou-se uma relação negativa entre DAS28-CRP e a escala de sono de Epworth ESS <sup>(145)</sup>.

#### 1.6.1.4 Opções terapêuticas e seguimento na artrite Reumatoide

Existem algumas categorias de drogas para tratamento da artrite reumatoide (Figura 18), que serão escolhidas a depender se doença precoce ou estabelecida, se progressão de danos estruturais, conforme a atividade de doença, a segurança da droga e se existem contraindicações ou comorbidades crônicas ou infecciosas associadas. Vale ainda considerar a presença de outros fatores associados a mau prognóstico como títulos de anticorpos <sup>(146; 147)</sup>.

As principais classes de drogas utilizadas são as MMCD (medicamentos modificadores do curso da doença em inglês, DMARDs *Disease-modifying antirheumatic drugs*) que podem ser usadas em monoterapia ou em combinação com drogas da mesma classe e ainda de outras classes. Os MMCD sintéticos convencionais incluem drogas como metotrexato, antimaláricos como hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida <sup>(147)</sup>. Um MMCD sintético alvo-específico aprovado para uso no Brasil é o tofacitinibe, que age inibindo seletivamente a família da JAK, promovendo assim inibição preferencial da sinalização dos receptores heterodiméricos de citocinas que se associam com a JAK3 e/ou a JAK1 <sup>(148)</sup>.

Já na classe dos MMCDs biológicos temos os inibidores de TNF que incluem o infliximabe, o etanercepte, o adalimumabe, o golimumabe e o certolizumabe. Outros biológicos agem inibindo IL-6 como o tocilizumabe, ou modulando seletivamente um sinal coestimulador exigido para a ativação completa de linfócitos T que expressam CD28 como o abatacepte ou ainda um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 que está presente nas células pré B e nos outros estágios de diferenciação de linfócitos B, o rituximabe <sup>(147)</sup>.

Outros medicamentos utilizados são os anti-inflamatórios não esteroidais e os corticosteróides. Alguns autores consideram baixa dose de corticoide, uma dose de prednisona menor ou igual a 10mg/dia ou equivalente e um curso curto de glicocorticoide quando o uso for inferior a 3 meses <sup>(146)</sup>. Há estudos, no entanto, que orientam a dose de acordo com o aumento das taxas de mortalidade, restringindo a uma dose limite diária de 7,5 a 8mg, na qual o número de mortes aumenta de forma dose dependente <sup>(149)</sup>. O horário de administração e a meia vida do glicocorticoide escolhido também podem ter influência no efeito da droga. A administração de baixas doses de glicocorticóides com meia-vida biológica bastante curta parece melhorar os sintomas da artrite reumatoide aguda se preceder o período de exacerbação circadiana da atividade inflamatória <sup>(150)</sup>.

Uma classe de droga comumente utilizada nos pacientes com artrite reumatoide são as estatinas. Nos pacientes com AR, a inflamação crônica contribui juntamente com fatores de risco tradicionais para patogênese da aterosclerose acelerada com uma prevalência variável de dislipidemia. As estatinas têm seu papel na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares nos pacientes com AR. Alguns trabalhos enfatizam a importância dessa classe de drogas, em especial a atorvastatina, por fornecer efeitos anti-inflamatórios e benefícios imunomoduladores na AR, devido aos seus efeitos pleiotrópicos, podendo assim contribuir em múltiplas etapas da patogênese da AR <sup>(151; 152)</sup>.

No entanto permanece controverso se esses efeitos anti-inflamatórios são clinicamente importantes no contexto dos resultados da atividade da AR <sup>(153)</sup>, e ainda se a dislipidemia estaria presente nos pacientes com doença menos ativa <sup>(154)</sup>. Dados da literatura tem mostrado que pacientes com AR ativa apresentam melhor perfil lipídico (excetuando uma concentração baixa de HDL) em comparação com controles saudáveis; sendo que esses valores se elevaram à medida que os pacientes iniciavam o tratamento, inclusive com os biológicos <sup>(155)</sup>.

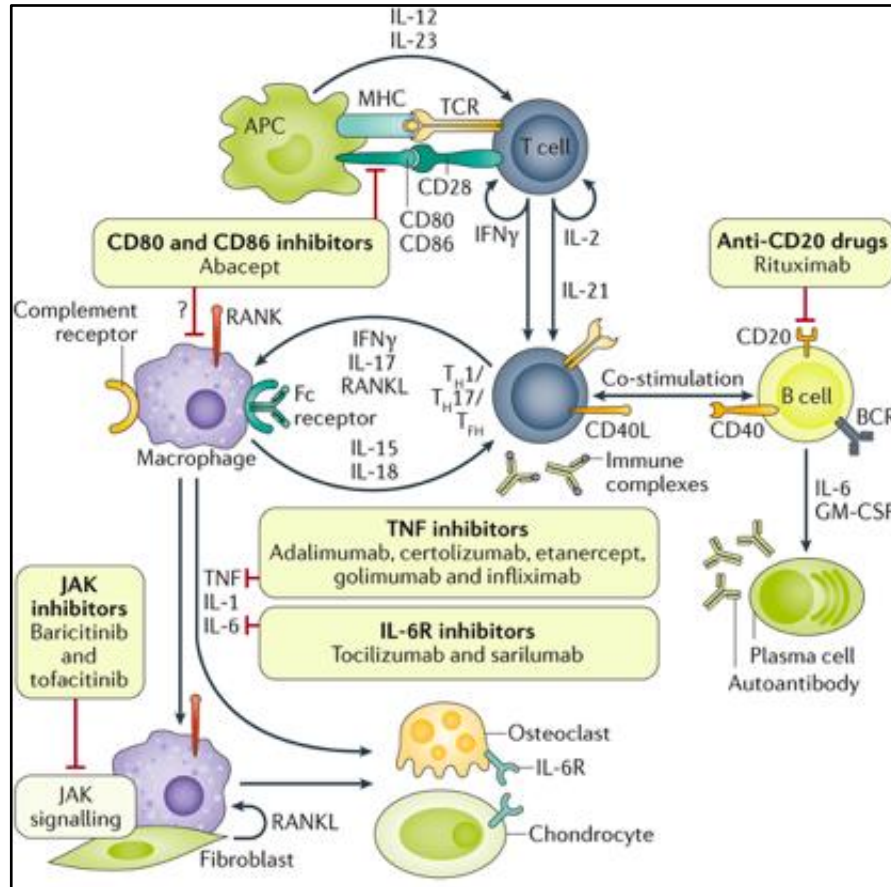


Figura 18 - Locais de ação das drogas antireumáticas (Fonte: Smolen et al., 2018).

### 1.6.2 Prolactina e dopamina na Artrite Reumatoide

É reconhecida a diminuição da atividade da doença na artrite Reumatoide em pacientes durante a gravidez, possivelmente em decorrência do aumento dos estrógenos e progesterona, além do hipercortisolismo transitório relativo. Ao contrário, durante a amamentação, poderia ocorrer uma exacerbação da atividade de doença na AR por meio da liberação da PRL. Além disso, o risco de desenvolver AR é aumentado em mulheres que estão amamentando após a primeira gravidez, coincidindo com o fato de que as concentrações de PRL aumentam gradativamente durante a gravidez e alcançam maiores concentrações após o parto<sup>(156; 157)</sup>.

Foi demonstrado ainda que em mulheres com AR, a paridade, a duração da amamentação e a quantidade de crianças amamentadas eram maiores naquelas mulheres com doença mais grave; enquanto que o uso de anticoncepcional oral (ACO) parecia ter um papel protetor, já que entre as pacientes com doença mais leve 44% faziam uso de ACO enquanto apenas 21,7% faziam uso no grupo com AR grave;  $p < 0,001$ <sup>(158)</sup>.

Alguns estudos que têm relacionado as concentrações de PRL com a presença de artrite reumatoide mostram resultados contraditórios, e, talvez um limitante para estabelecer uma associação seja o tamanho pequeno das amostras estudadas <sup>(159)</sup>. Outra possibilidade é a de que PRL secretada sistemicamente (origem hipofisária) teria um papel limitado na AR, exceto talvez durante períodos de hiperprolactinemia marcante como amamentação; aventando a possibilidade da maior importância da PRL extra-hipofisária (produzida localmente e com ação autócrina e parácrina) na contribuição da inflamação na AR <sup>(160)</sup>.

O papel da PRL extra-hipofisária nesses pacientes tem sido destacado em alguns estudos como no estudo piloto realizado por um grupo iraniano <sup>(161)</sup> com nove pacientes com AR em atividade, demonstrando melhor controle de atividade de doença no grupo que recebeu cabergolina, mesmo não havendo grande diminuição do valor da prolactina, tendo os autores atribuído a melhora da doença a supressão da secreção de prolactina pelas células imunes, sem mudança da prolactina sérica. No entanto, reconhecendo a ação da dopamina no sistema imune, não há como afirmar que o efeito observado se deve exclusivamente à ação da prolactina, ainda que extra-hipofisária.

Fortalecendo o papel da ação parácrina da Prolactina, em pacientes com artrite inflamatória ativa (AR e artrite psoriásica) a expressão do PRL-R é significativamente mais alta no tecido sinovial e a PRL coopera com outros estímulos pró-inflamatórios para aumentar a expressão de múltiplas citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-12 $\beta$ ) e quimiocinas CXCL-3,5,6 e 11 (do inglês *chemokine C-X-C motif ligand*) pelos macrófagos <sup>(157)</sup>. A exposição à PRL também aumenta a liberação de TNF- $\alpha$  em monócitos CD14 de pacientes com AR <sup>(160)</sup>.

No líquido sinovial também já foram mensuradas altas concentrações de dopamina e já foi demonstrado que as células sinoviais eram capazes de produzir e liberar dopamina. No entanto na artrite, parece que os efeitos da ativação dos receptores DR variam conforme duração e atividade da doença, justificando resultados conflitantes em modelos animais sobre o papel pró-inflamatório ou anti-inflamatório promovido pela sinalização dopaminérgica, possivelmente influenciada por diferentes estágios de inflamação crônica <sup>(25)</sup>.

Uma outra observação interessante, trata-se da existência do ritmo circadiano dos sintomas da artrite reumatoide, aventando novamente uma possível participação dos hormônios na ocorrência desses sintomas. Na AR, os sintomas dolorosos são menos frequentes à tarde e aumentam depois de meia noite, atingindo um pico entre 5 e 9 horas da manhã <sup>(162)</sup>. O pico matinal das dores e a rigidez articular são acompanhadas de oscilações nas concentrações de citocinas, em particular com o aumento noturno de citocinas pró-inflamatórias como a da IL-6 e TNF <sup>(163)</sup>. É possível que a oscilação circadiana de citocinas e de sintomas estejam ainda relacionadas com os ritmos circadianos hormonais e alternativamente regulados por mediadores locais <sup>(150; 163)</sup>.

As concentrações plasmáticas de prolactina são mais altas durante o sono e menores durante a vigília em humanos, tendo amplitude consideravelmente maior nas mulheres que nos homens <sup>(5)</sup>. Resultados de alguns estudos sugerem que as concentrações de Prolactina poderiam agir juntamente com as concentrações de GH também aumentadas durante o sono noturno precoce, somadas as baixas concentrações de cortisol nessa etapa do dia, para aumentar a atividade das citocinas Th1 <sup>(164)</sup>, que são citocinas pró-inflamatórias.

O exato mecanismo da fadiga nos pacientes com artrite reumatoide é desconhecido e alguns fatores estão possivelmente envolvidos como dor, deformidades articulares, distúrbios do sono e depressão <sup>(165)</sup>. Envolvimento das citocinas e alterações no funcionamento da dopamina parecem também contribuir para o desenvolvimento de fadiga <sup>(166; 167)</sup>. Além disso, a fadiga avaliada isoladamente em populações diversas, não especificamente com AR, tem se revelado em alguns estudos associada a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal <sup>(168)</sup>. Outras síndromes que cursam com fadiga têm ainda associado possíveis alterações em outros eixos hormonais, como já descrito por exemplo na síndrome de fadiga crônica. A síndrome de fadiga crônica (SFC), é caracterizada por um quadro de fadiga debilitante por pelo menos 6 meses que não tenha nenhuma condição clínica justificável <sup>(169)</sup>. Um pequeno estudo relacionou anormalidades no sistema reprodutivo, incluindo hiperprolactinemia, com risco aumentado de desenvolver essa síndrome específica de fadiga. Os autores sugeriam que os ciclos anovulatórios frequentes decorrentes da hiperprolactinemia ou relacionados a outros quadros de hiperandrogenismo ovariano (secundários a síndrome ovário policístico ou SOP)

poderiam aumentar o risco de SFC devido à perda dos efeitos imunomoduladores potenciais da progesterona na presença de produção contínua de estrogênio <sup>(170)</sup>.

Em pacientes com fibromialgia, que também é um quadro que cursa com fadiga, dores e distúrbio do sono, um estudo demonstrou que havia um funcionamento alterado dos eixos somatotrófico e lactotrófico durante o sono nesses pacientes e os autores aventaram a possibilidade que essa desregulação pudesse desempenhar algum papel na fisiopatologia da fibromialgia <sup>(171)</sup>.

Em estudo para avaliar diferenças entre os pacientes com SFC e fibromialgia entre um grupo de mulheres, foram comparadas mudanças nas concentrações de prolactina em resposta ao triptofano EV nos seguintes grupos: controle, grupo com SFC isolada e outro grupo SFC + fibromialgia. Os resultados do estudo mostraram que somente mulheres com SFC isolada apresentavam um aumento da resposta da Prolactina ao triptofano EV <sup>(172)</sup>.

Diante das controvérsias descritas na literatura médica, torna-se de grande relevância a necessidade de avaliar o papel da prolactina e seus efeitos metabólicos no comportamento evolutivo e desfechos clínicos da artrite reumatoide. O Hospital Universitário de Brasília é considerado um centro de referência no tratamento de Artrite Reumatoide, mantendo pacientes com grande aderência ao tratamento e acompanhamento médico regular na área de Reumatologia. Esse estudo é original, visa estabelecer a relação entre o índice de atividade da doença, fadiga, alterações metabólicas e as concentrações de prolactina.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a frequência de hiperprolactinemia em mulheres com Artrite Reumatoide e analisar a associação das concentrações da prolactina sérica com os escores de atividade clínica da doença.

### 2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da amostra de pacientes;
- Analisar as variáveis metabólicas (glicemia sérica, concentrações de colesterol total e frações e triglicerídeos) e sua associação com as concentrações de prolactina;
- Descrever aspectos relacionados ao eixo gonadotrófico das pacientes como menarca, menopausa e antecedentes gestacionais e sua relação com o escore de atividade da doença.

## 3. MÉTODOS

### 3.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, transversal e analítico com pacientes voluntárias do sexo feminino que fazem acompanhamento regular no ambulatório de artrite eumatoide do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

### 3.2. AMOSTRA

#### 3.2.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes do sexo feminino com diagnóstico de Artrite Reumatoide conforme os critérios *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR 2010* <sup>(121)</sup> que participam da Coorte Brasília de artrite reumatoide;
- Seguimento regular no ambulatório de Reumatologia do HUB;
- Assinatura de Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

#### 3.2.2. Critérios de Exclusão

- Situações fisiológicas como lactação ou gravidez;
- Diagnóstico de doenças sistêmicas como insuficiência renal crônica e cirrose;
- Tabagismo atual ou prévio (últimos 10 anos);
- Diagnóstico prévio de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).

### 3.3. PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

Após a inclusão no estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 9.4), foram coletados os dados de interesse por meio de entrevista e complementados com registros do prontuário do paciente.



### 3.3.1. Coleta de Dados Pessoais

Foram coletados por meio de preenchimento de ficha clínica os dados de identificação de cada paciente, endereço, história da doença atual, esquema terapêutico e antecedentes pessoais e patológicos. Informações referentes ao eixo gonadal e história reprodutiva, tais como idades de menarca e menopausa, uso de anticoncepcionais orais e terapia de reposição hormonal e história gestacional prévia foram solicitadas individualmente.

A coleta de dados atendeu às regras sobre proteção e privacidade de dados pessoais, onde as Partes obrigam-se a cumprir as obrigações descritas na Lei nº 13.709/2018- (Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais – LGPD). As informações sensíveis referentes ao trabalho aqui exposto foram tratadas, com anonimização, e utilizadas especificamente para os objetivos aprovados no projeto, garantindo aos pacientes a proteção de dados pessoais.

### 3.3.2. Avaliação de critérios de Atividade Clínica da Doença

As variáveis clínicas necessárias para cálculo do escores DAS28- VHS ou CDAI eram coletadas por uma equipe de reumatologistas experientes que compõem o ambulatório especializado. Com esses dados, juntamente com os dados laboratoriais (VHS) coletados geralmente até 2 semanas antes da avaliação e trazidos à consulta pelo paciente, era realizado o cálculo do DAS28 através de calculadora disponível no aplicativo *RheumaHelper*. Quando da indisponibilidade do resultado VHS, era aplicado o escore CDAI para classificação da atividade de doença.

Dados laboratoriais como VHS, glicemia, colesterol total e frações, concentrações de TSH, prolactina, cortisol e sulfato de DHEA realizados em período de até 2 meses prévio ou após a consulta eram coletados. A pesquisa prévia de anticorpos anti-CCP e fator reumatoide era avaliada e exames radiográficos eram analisados para evidenciar a presença de cistos ou erosões ósseas. Foram registrados dados antropométricos e exame físico no momento da avaliação.

Na consulta foi realizado o exame físico completo e aplicados os questionários HAQ-DI (*Health assessment questionnaire disability index*), escala visual analógica de fadiga (EVA) e escala de sonolência de Epworth (Anexos 8.1; 8.2 e 8.3).

### 3.3.3. Avaliação Laboratorial

No dia da avaliação clínica, àqueles pacientes que não apresentavam os exames necessários, era disponibilizado um *voucher* para coleta diretamente em laboratório externo sem ônus para o paciente em um momento posterior à consulta, mas dentro de um intervalo não superior a 2 meses. Nessa análise foram incluídos exames relativos a dosagens hormonais, além de eventuais exames indisponíveis para realização no laboratório do Hospital Universitário.

Para análise dos parâmetros laboratoriais foram utilizados os seguintes métodos, unidades de medida e valores de referência para o sexo feminino, respectivamente:

1. Cortisol:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método eletroquimioluminescência, valores em  $\mu\text{g/dL}$ . Valores de Referência: 6,2-19,4  $\mu\text{g/dL}$
- Laboratório Sabin: método quimioluminescencia, valores em  $\mu\text{g/dL}$ . Referência: 6,2-20  $\mu\text{g/dL}$

2. Glicose:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método enzimático UV-hexoquinase automatizado, valores em  $\text{mg/dl}$ . Valores de Referência: 70-99  $\text{mg/dl}$

3. HGH:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método eletroquimioluminescência, valores em  $\text{ng/ml}$ . Valores de Referência: até 10  $\text{ng/ml}$
- Laboratório Sabin: método quimioluminescencia, valores em  $\text{ng/ml}$ . Valores de Referência: até 10  $\text{ng/ml}$

4. Lipidograma:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método colorimétrico enzimático e LDL calculado pela fórmula de Friedewald, valores em mg/dl. Valores de Referência: TG < 150mg/dl; LDL < 100 mg/dl e HDL: > 49 mg/dl

5. Prolactina:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método eletroquimioluminescência, valores em ng/ml. Valores de Referência: 4,79-23,3 ng/ml

- Laboratório Sabin: método quimioluminescencia, valores em ng/ml. Valores de Referência: não grávidas: 2,8 a 29,2 ng/ml e menopausa: 1,8 a 20,3 ng/ml

6. Sulfato de Deidroepiandrosterona (SDHEA):

- Laboratório de análises clínicas HUB: método eletroquimioluminescência, valores em µg/dl. Valores de Referência: 20-407 µg/dL

- Laboratório Sabin: método quimioluminescencia, valores em µg/dl. Valores de Referência: 80 a 560 µg/dl

7. TSH:

- Laboratório de análises clínicas HUB: método eletroquimioluminescência, valores em µUI/ml. Valores de Referência: 0,27-4,2 µUI/ml

- Laboratório Sabin: método quimioluminescencia, valores em µUI/ml. Valores de Referência: 0,55-4,78 µUI/ml

### 3.4. DEFINIÇÕES DE GRUPOS E VARIÁVEIS ANALISADAS

#### 3.4.1. Parâmetros considerados como fatores de exposição

A presença de hiperprolactinemia foi definida com concentrações de Prolactina sérica superiores ao limite superior do método (quimioluminescencia) ou seja valores > 29,2 ng/ml para as mulheres no menacme e > 20,3 ng/ml para as mulheres pós menopausa (quimioluminescência). Quando utilizado método

eletroquimioluminescência foi definida hiperprolactinemia como valores acima de 23,3 ng/ml.

Para definição dos quartis de prolactina, como trata-se de uma variável de natureza numérica contínua, foram utilizados os valores obtidos na amostra total e como 1º quartil, os valores inferiores a 7,72 ng/ml; 2º quartil, os valores de 7,72 a 10,35 ng/ml; 3º quartil, os valores de 10,35 a 15,45 ng/ml e 4º quartil, os valores superiores a 15,45 ng/ml.

### **3.4.2. Atividade da doença**

As pacientes foram distribuídas em 2 grupos de acordo com os escores obtidos pelo índice composto de atividade de doença aplicado:

- a. Grupo 1: pacientes com baixa atividade de doença ( $DAS28 \geq 2,6$  a  $\leq 3,2$  ou  $CDAI > 2.8$  e  $\leq 10$ ) ou remissão ( $DAS28 < 2,6$  OU  $CDAI \leq 2.8$ ), ou seja, os pacientes desse grupo tinham escore  $DAS28 \leq 3,2$  ou  $CDAI \leq 10$
- b. Grupo 2 os pacientes com atividade de doença moderada ( $DAS28 > 3,2$  a  $\leq 5,1$  OU  $CDAI > 10$  e  $\leq 22$ ) a grave ( $DAS28 > 5,1$  ou  $CDAI > 22$ ) ou seja os pacientes desse grupo tinham escores  $DAS28 > 3,2$  ou  $CDAI > 10$

### **3.4.3. Avaliação de Fadiga**

Os pacientes foram avaliados pela pontuação da Escala Visual Analógica (EVA) de 0-10mm para a presença de fadiga, onde os pacientes com pontuação menor que 2mm eram considerados como fadiga clinicamente irrelevante e aqueles com pontuações  $\geq 2$ mm eram considerados grupo presença de fadiga.

### **4.2.4. Presença de rigidez matinal**

No estudo foi considerada a presença de rigidez matinal quando da autodeclaração da presença desse sintoma independente da duração.

### **3.4.5. Outras variáveis clínicas pesquisadas**

A presença de obesidade foi caracterizada pelo  $IMC \geq 30$ , conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS).

O comprometimento funcional foi definido de acordo com a pontuação no questionário HAQ-DI. Com base no questionário HAQ-DI, considera-se dificuldade leve a moderada quando alcançado pontuações de 0 a 1, dificuldade moderada a intensa para pontuações acima de 1 a 2, e dificuldade intensa a muito intensa quando pontuações acima de 2 a 3. Para esse estudo foi assumido que pontuações  $\geq 1$  definiam o grupo de pacientes com comprometimento funcional <sup>(173)</sup>.

A avaliação do comprometimento do sono foi realizada através da Escala de sono de *Epworth*, sendo considerado sonolência patológica quando a pontuação alcançada foi superior a 10.

### 3.5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações para pesquisa envolvendo seres humanos adotadas pela Resolução 196/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Os sujeitos da pesquisa foram informados quanto aos objetivos do trabalho e, aqueles que aceitaram participar da pesquisa, assinaram um termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O Projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, sob CAAE: 25775819.0.0000.5558 e número de parecer: 3.739.106.

### 3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para caracterizar a amostra, foi utilizado estatística descritiva com a representação da amostra total e de subgrupos de atividade inflamatória. De acordo com a distribuição de cada variável, foi selecionado medidas paramétricas (média e intervalo de confiança) ou, quando apropriado, medidas não paramétricas (mediana e intervalo interquartil) para descrever as variáveis numéricas.

A descrição das variáveis categóricas foi por meio de seu valor absoluto e da porcentagem correspondente. Para completar a descrição, foram comparados estatisticamente os dois grupos (grupo 1 versus grupo 2). Para avaliar a hipótese nula de que não há diferença entre os subgrupos de atividade inflamatória, foi utilizado o teste *T de Student* para as variáveis com distribuição Normal e o teste de *Wilcoxon* (não paramétrico) para as variáveis com distribuição assimétrica. Com a finalidade de

testar as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de *qui-quadrado* ou de *Fisher* para examinar a igualdade de proporções.

Para avaliar o efeito das variáveis clínicas e demográficas nos valores médios/medianos da prolactina foi aplicado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* quando se tratava de variáveis com duas categorias, e *Kruskal Wallis* quando se tratava de variáveis categóricas com 3 ou mais níveis.

Com o intuito de avaliar a progressão de aumento dos valores de prolactina, esta foi categorizada em 4 níveis considerando os quartis para definir as categorias. Valores inferiores ao primeiro quartil ( $<7,72$ ) corresponderam a primeira categoria, valores entre 7,72 e 10,35 (entre 1º e 2º quartil), a segunda categoria, valores entre 10,35 e 15,45 (entre 2º e 3º quartil), a terceira categoria enquanto valores acima de 15,45 (acima do 3º quartil) corresponderam a última categoria.

Para medir a associação entre o uso de corticoide, glicemia, fadiga, atividade inflamatória e rigidez matinal nos valores categorizados de prolactina foi aplicado o teste *qui-quadrado* e *qui-quadrado de Fisher* (correção para células esperadas com valores inferiores a 5).

Em seguida, ajustado o modelo de regressão multinomial para avaliar o efeito das variáveis (glicemia $<100$ , ausência de fadiga clinicamente significativa, baixa atividade inflamatória/remissão e ausência de rigidez matinal) nas categorias de prolactina. No modelo de regressão multinomial foi considerada como categoria de referência os valores de prolactina inferiores ao 1º quartil ( $<7,72$ ) e a medida utilizada para medir o efeito das mudanças das categorias das covariáveis foi a *Odds Ratio* (OR) com seu respectivo intervalo de confiança.

O nível de significância utilizado para todas as análises foi de 5% ( $p<0,05$ ) e todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico STATA versão 14.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. AMOSTRA DE PACIENTES

Inicialmente 79 mulheres com diagnóstico confirmado de artrite reumatoide que preenchiam critérios de inclusão aceitaram participar do estudo, mas dessas, 4 pacientes foram excluídas porque não realizaram os exames laboratoriais e 3 foram excluídas porque não tiveram o exame físico realizado para avaliação da atividade de doença quando retornaram com os exames laboratoriais.

As pacientes da amostra total apresentaram idade média de 52,8 anos (49,2-56,3), com tempo mediano de diagnóstico de AR de 9 anos (5-14), a maior parte tendo tido o diagnóstico durante a menacme. Dentre as pacientes, 25% apresentaram obesidade e 33% sobrepeso.

### 4.2. CLASSIFICAÇÃO EM GRUPOS POR ESCORES DE ATIVIDADE DA DOENÇA

As pacientes foram divididas em dois grupos, classificadas de acordo com a atividade da doença, utilizando os escores DAS ou CDAI. Do total de 72 pacientes incluídas no estudo, 44 pacientes formaram o grupo baixa atividade ou doença em remissão (grupo 1), e 28 pacientes apresentaram alta ou moderada atividade de doença no momento da avaliação (grupo 2). No primeiro grupo de pacientes, 40 foram classificadas de acordo com o score DAS e em 04 foi utilizado o score CDAI para avaliação de atividade de doença, por ausência do exame de VHS para cálculo do DAS.

As características clínico-epidemiológicas dos pacientes selecionados e sua distribuição conforme os grupos estão descritas na tabela 1. As pacientes apresentaram mediana de tempo de doença de 9 anos (5-14) sem diferença estatística entre os grupos 1 e 2 ( $p=0,18$ ). A artrite reumatoide foi diagnosticada predominantemente na faixa etária dos 30 aos 59 anos, e 16,6% das pacientes manifestaram a doença após os 60 anos. Entre as pacientes que tiveram o diagnóstico com idade mais avançada, a maioria encontrava-se no grupo em remissão/baixa atividade de doença. O diagnóstico foi estabelecido na menacme na maior parte dos

casos, todavia, as pacientes do grupo 2 foram diagnosticadas com idade inferior às do grupo 1 ( $p=0,03$ ), compondo, à época da avaliação no estudo, um grupo com menor média de idade ( $p=0,02$ ). No subgrupo de pacientes com idade superior a 60 anos à época do recrutamento, encontramos um percentual maior de pacientes em remissão ou baixa atividade de doença.



Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021

Variável	Atividade inflamatória		Amostra total n=72	Valor de p*
	Baixa/remissão n=44	Moderada/alta n=28		
<b>Idade (anos), média (IC95%)</b>	56,1 (51,5 - 60,8)	47,5 (42,1 - 52,9)	52,8 (49,2 - 56,3)	<b>0,02</b>
<35	4 (9,1%)	3 (10,7%)	7 (9,7%)	0,05
35-44	7 (15,9%)	7 (25%)	14 (19,4%)	
45-54	10 (22,7%)	10 (35,7%)	20 (27,8%)	
55-64	4 (9,1%)	5 (17,9%)	9 (12,5%)	
≥65	19 (43,2%)	3 (10,7%)	22 (30,6%)	
<b>Idade ao diagnóstico de artrite reumatoide (anos), média (IC95%)</b>	46,5 (41,1 - 50,9)	39,1 (33,8 - 44,3)	43,6 (40,2 - 47,0)	<b>0,03</b>
<30	7 (15,9%)	6 (21,4%)	13 (18,1%)	0,24
30-39	9 (20,4%)	10 (35,8%)	19 (26,4%)	
40-49	9 (20,4%)	6 (21,4%)	15 (20,8%)	
50-59	9 (20,4%)	4 (14,3%)	13 (18%)	
≥60	10 (22,7%)	2 (7,4%)	12 (16,6%)	0,12
<b>Diagnóstico de AR durante a menacme, n (%)</b>	22 (50,0%)	18 (64,3%)	40 (55,6%)	0,34
<b>Tempo de diagnóstico (anos), mediana (IIQ)</b>	9,0 (5,5 - 14,0)	6,5 (2,5 - 13,0)	9,0 (5,0 - 14,0)	0,14
≤ 5 anos	11 (25,0%)	13 (46,4%)	24 (33,3%)	0,06
<b>Índice de massa corpórea (kg/m<sup>2</sup>), mediana (IIQ)</b>	25,3 (21,7 - 28,8)	26,7 (23,1 - 30,5)	26,3 (22,3- 29,8)	0,28
% Obeso	22,7%	28,6%	25%	0,60

\* Teste de qui-quadrado ou teste de Fisher foram utilizados para testar a igualdade de proporções, teste t de Student para comparar médias e Mann-Whitney para testar as medianas.  
IC95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil

### 4.3. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E SUA CORRELAÇÃO COM A ATIVIDADE INFLAMATÓRIA

A distribuição das pacientes conforme seus grupos e de acordo com as características clínicas, sorológicas e radiológicas está representada na tabela 2, enquanto que os esquemas terapêuticos de cada grupo estão representados na tabela 3.

#### 4.3.1. Escore de capacidade funcional

Os escores de atividade funcional foram avaliados pelas escalas HAQ-DI. A amostra apresentava uma mediana de comprometimento funcional de 0,5, caracterizando-se como um comprometimento leve. As pacientes do grupo baixa atividade/remissão (grupo 1) de doença tinham comprometimento funcional considerado leve em 93,8% dos casos. As pacientes do grupo moderada/alta atividade de doença (grupo 2) tinham piores escores de capacidade funcional HAQ-DI. (Tabela 2)

#### 4.3.2. Escores de fadiga e sonolência

Foi utilizado escala visual analógica (VAS) para definição da intensidade da fadiga apresentada. Mais da metade dos pacientes (55,6%) apresentava fadiga considerada clinicamente irrelevante com pontuações na escala inferiores a 20mm. A avaliação dos escores de fadiga (VAS) demonstrou que 65,9% das pacientes do grupo baixa atividade/remissão apresentaram escores de fadiga considerados leve, diferente do grupo de atividade moderada/grave de doença onde 45% das pacientes do grupo apresentavam fadiga intensa, ou seja escores superiores a 50 mm. (Tabela 2)

Para avaliar um outro aspecto clínico como a sonolência patológica, foi aplicado o questionário de *Epworth*. A análise dos dados obtidos pela aplicação do escore de sonolência de *Epworth*, evidenciou sonolência patológica em 14,5% da amostra total, sem diferença entre os grupos. (Tabela 2)

### 4.3.3. Achados clínicos e radiológicos

A ocorrência de rigidez matinal foi autorrelatada em 34,8% das pacientes. O grupo 2 apresentou maior percentual, correspondendo a 63% a ocorrência desse achado, enquanto que apenas 16,7% das pacientes do grupo 1 ( $p=0,01$ ) referiam esse sintoma (Tabela 2).

Em relação aos achados radiológicos, foi pesquisado nas radiografias de mãos e punhos a presença de lesões características que aparecem mais tardiamente como as erosões ósseas. A maioria das pacientes do estudo não apresentavam essas alterações nos exames radiológicos, sendo que os achados radiológicos de erosão predominam nas pacientes do grupo 2, o grupo com maiores escores de atividade da doença ( $p=0,03$ ). (Tabela 2).

A frequência da presença de autoanticorpos foi obtida por revisão de dados de prontuário e o Fator Reumatoide revelou-se positivo em 72,2% da amostra total de pacientes. A titulação não foi utilizada visto que metodologias diferentes foram utilizadas para o mesmo exame no seguimento das pacientes. Quanto à presença do fator antinuclear (FAN), aproximadamente 40% da amostra não havia sido testada ou não dispunha de dados no prontuário. Das pacientes testadas, 44,1% apresentavam FAN positivo. Outro anticorpo pesquisado em 48,6% das pacientes foi o anti-CCP, sendo encontrado resultado considerado positivo em 74,2% das pacientes testadas. Não foi observado diferença entre os grupos em relação à presença de autoanticorpos característicos da Artrite reumatoide, naquelas pacientes em que o exame foi realizado (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações clínicas, sorológicas e radiológicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021

Variável	Atividade inflamatória		Amostra total	Valor de p*
	Baixa/remissão	Moderada/alta		
<b>Capacidade funcional</b>	<b>n=44</b>	<b>n=28</b>	<b>n=72</b>	
<b>Escore HAQ-DI, mediana (IIQ)</b>	0,2 (0-0,63)	1,1 (0,6-1,3)	0,5 (0-1)	<0,000
0-1	41 (93,2%)	14 (50,0%)	55 (76,4%)	
>1-2	3 (6,8%)	11 (39,3%)	14 (19,4%)	
>2-3	-	3 (10,7%)	3 (4,2%)	
<b>Fadiga</b>	<b>n=44</b>	<b>n=28</b>	<b>n=72</b>	
<b>Escore VAS para fadiga, mediana (IIQ)</b>	0 (0-3)	4 (0-6)	0 (0-4,5)	0,01
0-1	29 (65,9%)	11 (39,3%)	40 (55,6%)	
2-4	9 (20,4%)	5 (17,9%)	14 (19,4%)	
≥ 5	6 (13,6%)	12 (42,9%)	18 (25,0%)	
<b>Sonolência</b>	<b>n=41</b>	<b>n=28</b>	<b>n=69</b>	
<b>Escala sonolência <i>Epworth</i>, mediana (IIQ)</b>	6 (3-10)	5 (1-8)	6 (2-8)	0,10
>10	8 (19,5%)	2 (7,1%)	10 (14,5%)	
<b>Rigidez matinal</b>	<b>n=42</b>	<b>n=27</b>	<b>n=69</b>	
Presença de rigidez matinal	7 (16,7%)	17 (63,0%)	24 (34,8%)	<0,000
<b>Alterações radiográficas ósseas</b>	<b>n=43</b>	<b>n=26</b>	<b>n=69</b>	
Ausentes	25 (58,1%)	11 (42,3%)	36 (52,2%)	0,17
Erosão	9 (20,9%)	12 (46,1%)	21 (30,4%)	<b>0,03</b>
Cisto	4 (9,3%)	2 (7,7%)	6 (8,7%)	
Erosão e cisto	5(11,6%)	1(3,8%)	6 (8,7%)	
<b>Autoanticorpos</b>				
FR positivo, n (%)	29 (65,9%)	23 (85,2%)	52 (72,2%)	0,07

\* DAS28 = 28 joint Disease Activity Score; HAQ = Health Assessment Questionnaire; DMARDs = Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Teste de qui-quadrado ou Fisher foram utilizados para testar a igualdade de proporções, teste t de Student para comparar médias e Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas.  
IIQ: intervalo interquartil.FR: fator reumatóide; FAN: fator anti-núcleo; anti-CCP: Anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico

#### 4.3.4. Esquema terapêutico

Dos 44 pacientes do grupo baixa atividade/remissão, apenas 2 não dispunham de dados completos a respeito do esquema terapêutico utilizado, sendo que uma dessas pacientes declarava uso de corticoterapia, mas não informava se uso de outros medicamentos associados. Já no grupo alta/moderada atividade, as informações relativas ao esquema terapêutico estavam incompletas em apenas uma paciente. As pacientes foram tratadas em monoterapia em 37,7% dos casos, terapia combinada de 2 ou mais fármacos em 56,5% dos casos e as que não faziam tratamento com nenhum medicamento modificador do curso de doença (MMCD) ou agente biológico representavam 5,8% da amostra estudada. Dos pacientes em remissão, 1 não estava usando nenhuma medicação para tratamento da artrite reumatoide, e do grupo em atividade, 1 paciente estava também sem usar nenhuma medicação e 2 pacientes estavam utilizando apenas o glicocorticoide, prednisona. Entre os MMCDs, o metotrexato aparece como o mais utilizado, correspondendo a 59,4% da amostra total (Tabela 3). Na análise individual dos tipos de fármacos prescritos, destaca-se a predominância do uso de sulfassalazina e glicocorticóides no grupo 2 em relação ao grupo 1. Das pacientes em uso de glicocorticóides, todas utilizavam prednisona, sendo que no grupo remissão/baixa atividade 60% dos pacientes que utilizavam prednisona o faziam em doses menores que 7,5 mg/dia assim como no grupo alta/moderada atividade onde 61,5% das pacientes em uso de prednisona utilizavam doses mais baixas (Tabela 3). A dose máxima utilizada de prednisona pela amostra foi 20mg/dia em apenas 1 paciente do grupo 2.

O uso de estatinas foi encontrado em aproximadamente 39% da amostra, sendo desse total apenas 02 pacientes não usavam a sinvastatina.

Tabela 3 - Esquemas terapêuticos utilizados na amostra de pacientes com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total	Valor de p*	
	total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta			
<b>Esquema terapêutico farmacológico**</b>	42		27		69		
Monoterapia		16 (38,1%)		10 (37,0%)	26 (37,7%)	0,31	
Terapia combinada		25 (59,5%)		14 (51,8%)	39 (56,5%)		
Nenhum MMCD ou agente biológico		1 (2,4%)		3 (11,1%)	4 (5,8%)		
<b>Classe de medicamentos, n (%)</b>							
Corticoides	43	5 (11,6%)	27	13 (48,1%)	70	18 (25,7%)	<b>0,001</b>
Prednisona ≤ 7,5mg/dia		3 (60,0%)		8 (61,53%)		11(61,1%)	1,00
Anti-inflamatórios não hormonais	43	1 (2,3%)	27	2 (7,4%)	70	3 (4,3%)	0,55
MMCD convencional	42	39 (92,9%)	27	21 (77,8%)	69	60 (87,0%)	0,34
Metotrexato		27 (64,3%)		14 (51,8%)		41 (59,4%)	0,30
Leflunomida		16 (37,2%)		6 (22,2%)		22 (31,4%)	0,19
Sulfassalazina		2 (4,6%)		7 (25,9%)		9 (12,9%)	<b>0,02</b>
Antimaláricos		5 (11,6 %)		3 (11,1%)		8(11,4%)	1,00
Agente sintético alvo específico***		4(9,0%)		2 (7,1%)		6(8,3%)	1,00
Agentes biológicos****		13 (29,6%)		9 (32,1%)		22 (30,6%)	1,00
<b>Outros medicamentos n (%)</b>							
Estatinas	43	17(39,5%)	26	10 (38,5%)	69	27 (39,1%)	1,00

\* Teste de qui-quadrado ou teste de Fisher foram utilizados para testar a igualdade de proporções, teste t de Student para comparar médias e Mann-Whitney para testar as medianas.

\*\*monoterapia ou terapia combinada com DMARD ou agentes biológicos

\*\*\* Tofacitinibe

\*\*\*\*Infliximabe, certolizumabe, rituximabe, abatacepte, etanercepte, golimumabe, adalimumabe, tocilizumabe

MMCD: Drogas modificadoras do curso de doença (*metotrexato, sulfassalazina, antimaláricos e leflunomida*)

### 4.3.5. Avaliação laboratorial

#### Avaliação Bioquímica

Na avaliação bioquímica da amostra total de pacientes, foram identificados critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica na minoria das pacientes, 20,3% apresentaram hipertrigliceridemia, 11,4% tinham redução do HDL e apenas 28,6% das pacientes apresentaram disglícemia. O grupo remissão/baixa atividade apresentava proporcionalmente uma maior prevalência de pacientes com disglícemia, sendo a maioria com alteração laboratorial recente de glicemia jejum. O grupo moderado/alta atividade de doença, por sua vez, tinha uma proporção maior de pacientes com diagnóstico prévio de diabetes. Observou-se uma diferença na distribuição dos valores de glicemia sérica, com um maior percentual de glicemias no intervalo de 100 a 125 mg/dl no grupo de pacientes com atividade baixa ou remissão da doença ( $p < 0,02$ ). (Tabelas 4 e 5).

#### Avaliação da Prolactina

A maior parte das pacientes apresentou concentrações de prolactina sérica dentro dos valores de referência para a normalidade. Apenas 9,1% das pacientes apresentaram hiperprolactinemia, com valores entre 24,6 e 41,5 ng/mL. Não observamos diferenças nas concentrações de prolactina entre os dois grupos de atividade inflamatória da AR. (Tabela 6).

#### Avaliação de outros Hormônios

As concentrações de cortisol, GH, TSH não foram diferentes entre os grupos, exceto na concentração sérica do SDHEA, que se mostrou mais próxima ao limite inferior no grupo de pacientes com moderada/alta atividade inflamatória (Tabela 6).

**Tabela 4 - Características laboratoriais bioquímicas referentes ao metabolismo da glicose de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021**

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total	Valor de p*	
	total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta			
<b>Disglicemia, n (%)</b>	42	14 (33,3%)	28	6 (21,4%)	70	20 (28,6%)	0,42
Diabetes, n (%)		6 (14,2%)		6 (21,4%)		12 (17,14%)	
Diabetes diagnóstico novo, n (%)		1 (2,3%)		1 (3,57%)		2 (2,85%)	
GJA ** diagnóstico novo, n (%)		9(21,4%)		1 (3,57%)		10 (14,28%)	

\*Valor de p calculado por teste do qui-quadrado ou Fisher para testar igualdade de proporções.

\*\*GJA= glicemia jejum alterada

**Tabela 5 - Características Laboratoriais bioquímicas de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021**

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total	Valor de p*	
	Total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta			
<b>Glicose (mg/dl), mediana (IIQ)</b>	42	93 (86 – 101)	28	90 (86,5 – 98)	70	91 (86 – 101)	0,74
Glicose <100		28 (66,7%)		22 (78,6%)		50 (71,4%)	<b>0,02**</b>
Glicose 100-125		11 (26,2%)		1 (3,6%)		12 (17,1%)	
Glicose ≥ 126		3 (7,1%)		5 (17,9%)		8 (11,4%)	
<b>Triglicerídeos (mg/dl), mediana (IIQ)</b>	42	96,5 (75- 131)	27	93 (79 – 144)	69	95 (76 – 140)	0,79
Triglicerídeos ≥ 150		8 (19,0%)		6 (22,2%)		14 (20,3%)	0,75
<b>Colesterol (mg/dl), mediana (IIQ)</b>							
LDL	41	98 (85- 120)	27	101, 8 (79 – 121)	68	98,5 (83 – 120)	0,91
HDL	43	55 (47 – 63)	27	51 (41 – 61)	70	52,5 (46 – 63)	0,27
LDL ≥ 130		6 (16,2%)		4 (15,4%)		10 (15,9%)	1,00
LDL ≥ 160		2 (4,9%)		-		2 (2,9%)	0,51
HDL < 40		3 (7,0%)		5 (18,5%)		8 (11,4%)	0,25

\* Valor de p calculado por teste de Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas e qui-quadrado ou Fisher para testar igualdade de proporções.

\*\* Não houve diferença estatística entre disglucemia e diabetes entre os subgrupos de inflamação (valor de p 0,28 e 0,25, respectivamente)

IIQ: intervalo interquartil



**Tabela 6 - Características laboratoriais hormonais de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021**

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total	Valor de p*	
	total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta			
Prolactina sérica (µg/dl), mediana (IIQ)	44	9,9 (6,9- 14,5)	28	11,2 (8,6 – 16,7)	72	10,3 (7,7 – 15,2)	0,26
Hiperprolactinemia		4 (9,1%)		3 (10,7%)		7 (9,7%)	1,00
Cortisol (µg/dl), mediana (IIQ)	42	9,2 (6,7- 11,7)	27	8,3 (4,3 – 10,8)	69	8,6 (6,5 – 11,6)	0,19
GH (µg/dl), mediana (IIQ)	44	0,5 (0,2 – 2,1)	28	0,4 (0,1 – 1,5)	72	0,5 (0,2 – 1,8)	0,35
SDHEA (µg/dl), mediana (IIQ)	39	61,1 (23,9 – 93,7)	24	26,6 (12,3 – 64,9)	63	50,9 (17,6 – 85,5)	<b>0,04</b>
TSH (µg/dl), mediana (IIQ)	40	2,5 (1,7 – 3,5)	27	1,9 (1,3 – 3,3)	67	2,3 (1,5 – 3,5)	0,30
TSH > 5		2 (5,0%)		-		2 (3,0%)	0,51

\* Valor de p calculado por teste de Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas e qui-quadrado ou Fisher para testar igualdade de proporções.  
IIQ: intervalo interquartil

#### 4.4. CONCENTRAÇÃO DA PROLACTINA E DESFECHOS CLÍNICOS

##### 4.4.1. Prolactina e alterações metabólicas

A maioria das pacientes (90,7%) apresentava normoprolactinemia. Foi realizada a análise da influência da prolactina sobre os desfechos clínicos.

Para avaliar a associação da concentração de prolactina com disfunções metabólicas, as pacientes foram reagrupadas conforme presença ou ausência de hiperprolactinemia. Observamos menores concentrações de glicose no grupo com concentrações mais elevadas de prolactina ( $p < 0,04$ ), sem diferenças quando avaliando as concentrações de triglicérides ( $p = 0,25$ ), HDL ( $p = 0,88$ ). Vale destacar que no grupo de pacientes com hiperprolactinemia apenas uma estava em uso de medicação de ação anti-hiperglicêmica, no caso a metformina. (Tabela 7 e Figura 19)

Na figura 19, observamos que todas as pacientes com prolactina acima de  $20 \mu\text{g/dl}$ , mantinham concentrações de glicemia sérica igual ou inferior a  $100 \text{ mg/dl}$ , lembrando que a prolactina máxima identificada no grupo foi de  $41,5 \text{ ng/ml}$ .

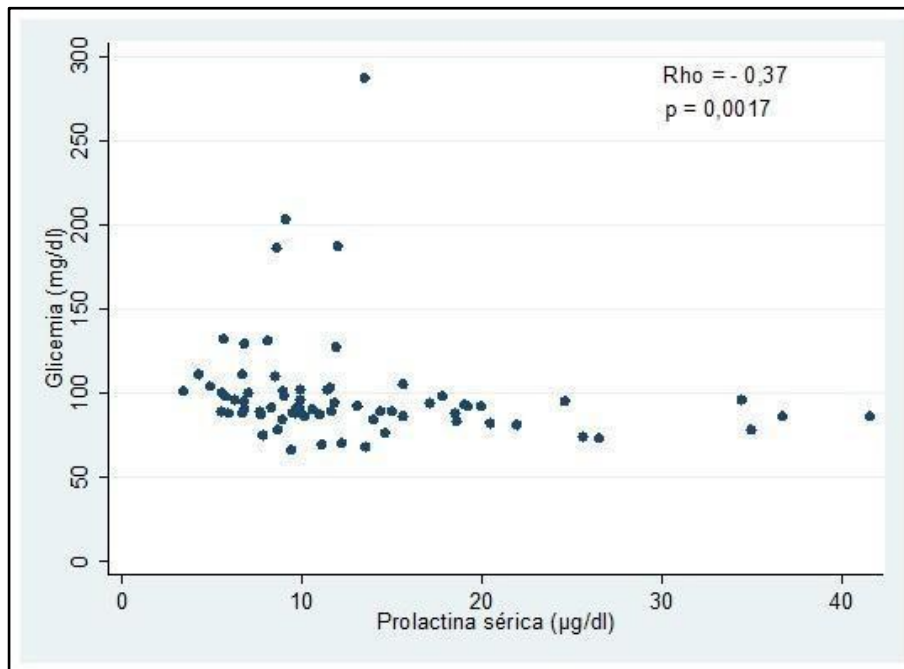


Figura 19 - Glicemia em mg/dl X Prolactina em  $\mu\text{g/dl}$

Tabela 7 - Características laboratoriais de mulheres com artrite reumatoide segundo prolactina sérica, Brasília, 2021

Variável	Prolactina				total	Amostra total	Valor de p*
	total	normoprolactinemia	n	hiperprolactinemia			
<b>Glicose (mg/dl), mediana (IIQ)</b>	63	92 (87 – 102)	7	86 (74 – 95)	70	91 (86 – 101)	<b>0,04</b>
Glicose <100 mg/dl		43 (68,2%)		7 (100,0%)		50 (71,4%)	0,35
Glicose 100-125 mg/dl		12 (19,0%)		-		12 (17,1%)	
Glicose ≥ 126 mg/dl		8 (12,7%)		-		8 (11,4%)	
<b>Triglicerídeos (mg/dl), mediana (IIQ)</b>	62	91,5 (75- 140)	7	114 (91-159)	69	95 (76 – 140)	0,25
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl		12 (19,3%)		2 (28,6%)		14 (20,3%)	0,62
<b>Colesterol (mg/dl), mediana (IIQ)</b>							
LDL	61	98 (80- 120)	7	122 (91 – 135)	68	98,5 (83 – 120)	0,09
HDL	63	53 (45 – 63)	7	50 (46 – 82)	70	52,5 (46 – 63)	0,88
LDL≥ 130 mg/dl		8 (14,3%)		2(28,6%)		10 (15,9%)	0,31
LDL≥160 mg/dl		2 (3,3%)		-		2 (2,9%)	1,00
HDL<40 mg/dl		8 (12,7%)		-		8 (11,4%)	1,00

\* Valor de p calculado por teste de Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas e qui-quadrado ou Fisher para testar igualdade de proporções.

IIQ: intervalo interquartil

#### 4.4.2. Prolactina e características clínicas da Artrite Reumatóide

As pacientes foram agrupadas conforme as concentrações de prolactina divididas em quartis. As concentrações de prolactina em quartis foram correlacionadas com atividade inflamatória da AR, com a presença de disglícemia, de rigidez matinal e de fadiga clinicamente significativa. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição das pacientes quanto às variáveis rigidez matinal e atividade inflamatória (Tabela 8 e Tabela 9).

Os pacientes em uso de corticoide encontravam-se nos percentis mais elevados de prolactina (Tabela 8).

Os pacientes do último quartil apresentavam predominantemente valores de glicemia menores que 100, enquanto que o outro extremo, os seja os pacientes que encontram os menores quartis de prolactina apresentavam valores de glicemia predominantemente superiores aos encontrados nos outros grupos (Figura 20).

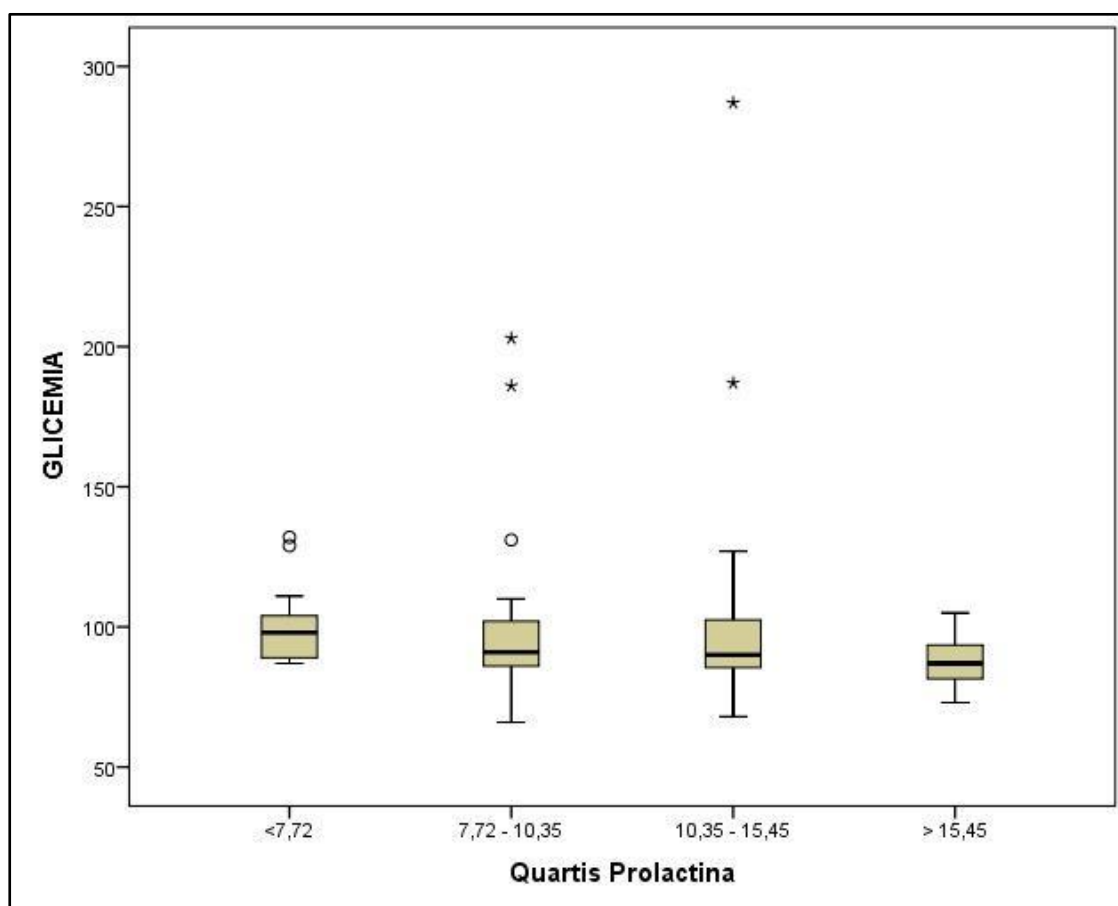


Figura 20 - Distribuição da variável glicemia (mg/dl) conforme os quartis de prolactina µg/dl

Em relação à fadiga, destaca-se a ausência desse sintoma no grupo com valores de prolactina mais baixos, ou seja, no primeiro quartil. Em relação às variáveis atividade de doença e rigidez matinal não foi identificado diferença estatisticamente significativa entre os diferentes quartis testados e as características avaliadas de maneira categórica. (Tabela 8 e Tabela 9)

**Tabela 8 - Associação entre manifestações clínicas e metabólicas de mulheres com artrite reumatoide e prolactina sérica, Brasília, 2021**

Variáveis	< 7,72		7,72 - 10,35		10,35 - 15,45		> 15,45		p-valor
	N	%	N	%	N	%	n	%	
<b>Uso de corticoide</b>									
Sim	2	11,1	3	16,7	5	27,8	8	44,4	0,21
Não	15	28,8	14	26,9	11	21,2	12	23,1	
<b>Glicemia</b>									
<100	9	18,0	12	24,0	10	20,0	19	38,0	0,021
≥100	8	40,0	6	30,0	5	25,0	1	5,0	
<b>Fadiga</b>									
<2	15	37,5	9	22,5	6	15,0	10	25,0	0,038
≥2	3	9,4	9	28,1	10	31,3	10	31,3	
<b>Atividade inflamatória</b>									
Baixa/remissão	14	31,8	10	22,7	9	20,5	11	25,0	0,422
Moderada/alta	4	14,3	8	28,6	7	25,0	9	32,1	
<b>Rigidez matinal</b>									
Sim	6	25,0	6	25,0	6	25,0	6	25,0	0,895
Não	11	24,4	12	26,7	8	17,8	14	31,1	

\*Valor de p calculado por teste de qui-quadrado ou Fisher para testar igualdade de proporções

Foi utilizado o método de regressão multinomial para avaliar a associação das variáveis glicemia menor que 100, ausência de fadiga, controle da atividade de doença e ausência de rigidez matinal com os valores de prolactina. No modelo de regressão multinomial foi considerada como categoria de referência os valores de prolactina inferiores ao 1º quartil (<7,72) e a medida utilizada para medir o efeito das mudanças das categorias das covariáveis foi o *Odds Ratio* (OR) com seu respectivo intervalo de confiança.

Para o desfecho controle de atividade inflamatória e ausência de rigidez matinal, não foi encontrado valor de razão de risco (OR) com poder estatístico que nos permita associar as categorias de prolactina analisadas com a atividade inflamatória. (Tabela 8). O OR encontrado para variável ausência de fadiga, mostrou-se protetor

nos quartis mais elevados em relação ao primeiro quartil, ou seja, nos quartis mais altos há uma menor chance de encontrar ausência de fadiga. A observação oposta foi identificada para a variável glicemia abaixo de 100, onde foi demonstrado uma maior chance de detecção desse desfecho em quartis mais elevados de prolactina (Tabela 9).

**Tabela 9 - Modelo de regressão multinomial dos valores de prolactina sérica e sua associação com manifestações clínicas e metabólicas de mulheres com artrite reumatoide, Brasília, 2021**

Variáveis	< 7,72	7,72 - 10,35		10,35 - 15,45		> 15,45	
	OR	OR	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
<b>Glicemia</b>							
<100	1,00	1,78	0,45 - 6,97	1,78	0,42 - 7,47	16,89	1,83 - 156,28
<b>Fadiga</b>							
<2	1,00	0,20	0,04 - 0,94	0,12	0,02 - 0,60	0,20	0,44 - 0,91
<b>Atividade inflamatória</b>							
Baixa/remissão	1,00	0,36	0,08 - 1,52	0,37	0,08 - 1,63	0,35	0,09 - 1,44
<b>Rigidez matinal</b>							
Não	1,00	1,09	0,27 - 4,41	0,73	0,17 - 3,11	1,27	0,32 - 5,06

Nota: \* Categoria de referência <7,72 (1º quartil)

#### 4.5. EIXO GONADOTRÓFICO E ARTRITE REUMATOIDE

Foram analisados aspectos como idade da menarca e da menopausa, número e complicações de gestações e percentual de nuligestas. As idades médias de menarca e menopausa foram semelhantes nos dois grupos. A maior parte das pacientes da amostra teve diagnóstico de Artrite Reumatoide durante a menacme (Tabela 10).

No grupo de pacientes em remissão/baixa atividade de doença, observamos um percentual maior de pacientes em menopausa, também nesse mesmo grupo a mediana da relação temporal entre a menarca e o diagnóstico de AR foi ligeiramente superior, assim como identificado nesse grupo um percentual maior de uso de estrógenos para anticoncepção ou para terapia de reposição hormonal. No entanto, esses achados não alcançaram significância estatística (Tabela 10).

Apenas uma paciente do grupo atividade moderada/alta estava em investigação de infertilidade, e no grupo atividade baixa/remissão uma paciente com o diagnóstico de Artrite Reumatoide realizado após a menopausa era nuligesta mas

não teve firmado diagnóstico de infertilidade visto que diz ter feito uso medicamento anticoncepcional (ACO) durante menacme em diversas ocasiões durante o período reprodutivo. Entre as outras nuligestas do grupo atividade baixa/ remissão, 1 paciente era virgem, 2 pacientes mais jovens de 29 e 36 anos não desejavam gestação, e ainda uma paciente havia sido submetida a ooforectomia aos 36 anos por motivo que não soube especificar. Quanto às outras nuligestas do grupo moderada/alta atividade, essas não desejavam gestar, apesar de uma dessas pacientes ter referido uso irregular de ACO e ciclos menstruais irregulares (Tabelas 10 e 11).

Na amostra total, 73,6% das pacientes tiveram mais de uma gestação, mediana de duas gestações por paciente, sem diferença estatística entre os grupos de baixa e moderada/ alta atividade inflamatória ( $p=0,58$ ). Entre as múltiparas, 6 pacientes tiveram mais de 10 gestações, sendo o máximo de 15 gestações em 1 paciente. Na amostra total ocorreram registros de 245 gestações reconhecidas, todavia apenas 9 ocorreram após o diagnóstico de Artrite reumatoide, o que corresponde a 3,67% da amostra total.

Perdas fetais ocorreram em 25% das pacientes, sem diferenças entre os grupos. Se excluirmos as perdas fetais que ocorreram após a 20ª sem de idade gestacional e considerarmos apenas os abortamentos espontâneos, esse percentual cai para 20,84%. Do total de gestações, foi possível identificar 21 abortamentos espontâneos, 2 perdas fetais após 20ª sem de idade gestacional, e 1 abortamento provocado; correspondendo, portanto, a 8,57% de abortamento espontâneo no total de gestações reconhecidas. Apenas 5,6% das pacientes apresentou perdas fetais recorrentes (Tabela 11).

A maioria das pacientes do estudo não tiveram intercorrências gestacionais e no período periparto. Foram registrados apenas 3 casos de malformação fetal (duplicação renal, ductopenia hepática, persistência canal arterial). Das 245 gestações, as intercorrências mais frequentes foram pré-eclâmpsia e parto prematuro, correspondendo cada uma a 1,6% das gestações (Tabela 11).

**Tabela 10 - Características relacionadas ao eixo gonadal de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021**

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total		Valor de p*
	total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta	total		
<b>Menarca</b>							
Idade da menarca, média (IC95%)	43	13,8 (13,2 - 14,5)	28	13,0 (12,1 - 13,8)	71	13,5 (13,0 - 14,0)	0,10
Tempo entre menarca e diagnóstico de AR (anos), mediana (IIC)	43	31 (23-43)	28	25,5 (18-34)	71	29 (19-41)	0,07
<b>Menopausa</b>							
Menopausa, n (%)	43	28 (63,6%)	28	12 (42,9%)	71	40 (55,6%)	0,08
Idade da menopausa (anos), média (IC95%)		46,3 (44,3 - 48,2)		46,0 (42,3 - 49,7)		46,2 (44,5 - 47,9)	0,88
Menopausa <40 anos, n (%)		3 (10,7%)		2 (16,7%)		5 (12,5%)	0,60
Menopausa induzida por cirurgia, n (%)		6 (21,4%)		3 (25,0%)		9 (22,5%)	1,00
<b>Hormônios Contraceptivos/TRH</b>	44	9 (20,4%)	28	3 (10,7%)	72	12 (16,7%)	0,35
<b>Número de gestações</b> , mediana (IIQ)	44	2,5 (2 - 4)	28	2 (2 - 4)	72	2 (2 - 4)	0,75
Nuligesta, n (%)		5 (11,4%)		3 (10,7%)		8 (11,1%)	1,00

\* Teste de qui-quadrado ou Fisher foram utilizados para testar a igualdade de proporções, teste t de Student para comparar médias e Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas. IC95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil.



**Tabela 11 - Antecedentes gestacionais e desfechos materno-fetais de mulheres com artrite reumatoide segundo atividade inflamatória, Brasília, 2021**

Variável	Atividade inflamatória				Amostra total	Valor de p*	
	total	Baixa/remissão	total	Moderada/alta			
<b>Número de partos, mediana (IIQ)</b>	44	2 (1,5 – 4)	28	2 (1 -3)	72	2 (1 – 3)	0,58
Múltipara, n (%)		33 (75,0%)		20 (71,4%)		53 (73,6%)	0,74
<b>Número de perdas gestacionais, n (%)</b>	44		28		72		
Nenhum		33 (75,0%)		21 (75,0%)		54 (75,0%)	0,27
Um		10 (22,7%)		4 (14,3%)		14 (19,4%)	
Dois ou mais		1 (2,3%)		3 (10,7%)		4 (5,6%)	
<b>Intercorrências clínicas durante a gestação</b>	36		23		59		
Nenhuma intercorrência		33 (91,7%)		19 (82,6%)		52 (88,1%)	0,41
Pelo menos uma intercorrência		3 (8,3%)		4 (17,4%)		7 (11,9%)	
Artrite/artralgia		-		3 (13,0%)		3 (5,1%)	
Colestase gestacional		1 (2,8%)		-		1 (1,7%)	
Outras		2 (5,6%)		1 (4,3%)		3 (5,1%)	
<b>Malformação fetal</b>	35	3 (8,6%)	22	-	57	3 (5,3%)	1,00
<b>Intercorrências durante o parto</b>	35		24		59		
Nenhuma intercorrência		28 (80,0%)		18 (75,0%)		46 (78,0%)	0,65
Pelo menos uma intercorrência		7 (20,0%)		6 (25,0%)		13 (22,0%)	
Parto prematuro		1 (2,9%)		3 (12,5%)		4 (6,8%)	
Parto distócico		3 (8,6%)		-		3 (5,1%)	
Pré-eclampsia/eclampsia		3 (8,6%)		1 (4,2%)		4 (6,8%)	
Outras		-		2 (8,3%)		2 (3,4%)	

\* Teste de qui-quadrado ou Fisher foram utilizados para testar a igualdade de proporções, teste t de Student para comparar médias e Mann-Whitney para testar a igualdade de medianas. IC95%: intervalo de confiança 95%; IIQ: intervalo interquartil.

## 5. DISCUSSÃO

A artrite reumatoide com suas manifestações inflamatórias articulares e sistêmicas contribui para morbidade importante da população afetada, tanto aguda quanto cronicamente. É importante destacar o comprometimento multissistêmico da doença, sendo o envolvimento da regulação neuroendócrina e imunológica na AR uma área de grande interesse.

A observação do papel dos eixos hormonais no desenvolvimento e na evolução da artrite reumatoide tem se limitado ao efeito do uso dos glicocorticóides contribuindo para a síndrome metabólica e a aterosclerose e ainda, na avaliação do comprometimento da densidade mineral óssea. A aterosclerose acelerada está associada ao estado inflamatório, à maior prevalência de síndrome metabólica, à inatividade física promovida pela doença e ao uso de glicocorticóides <sup>(149)</sup> favorecendo, assim o aumento do risco cardiovascular com consequente mortalidade nessa população específica <sup>(174; 175; 176)</sup>.

O uso de glicocorticóides na artrite reumatoide está associado a um aumento nas taxas de mortalidade por todas as causas incluindo as causas cardiovasculares, com uma dose limite diária de 7,5 a 8mg, a partir da qual o número de mortes aumenta de forma dose dependente <sup>(149)</sup>.

Na associação da artrite reumatoide com a osteoporose, destaca-se o papel das interleucinas TNF e IL-17 e a conexão dos fibroblastos sinoviais pela expressão do RANKL, <sup>(127; 129)</sup> associado à inibição da expressão de osteoprotegerina pelo INF- $\gamma$  <sup>(177)</sup> na promoção da ativação e diferenciação dos osteoclastos. Somado a ativação osteoclástica, há inibição da diferenciação dos osteoblastos <sup>(177)</sup>. Além disso, um possível papel dos autoanticorpos no mecanismo patogênico para desenvolvimento de erosões ósseas e osteoporose sistêmica é aventado <sup>(129)</sup>.

No entanto, o sistema endócrino com suas interrelações com outros sistemas orgânicos têm um papel muito além das consequências advindas do estado inflamatório próprio da artrite reumatoide e do seu tratamento. Nesse contexto, por

exemplo, já se destaca a obesidade e seu estado inflamatório intrínseco como fator que pode favorecer o surgimento da doença <sup>(178; 179)</sup>.

O presente estudo é original e avalia a associação entre a concentração de prolactina com as características inflamatórias e metabólicas da Artrite Reumatoide e a regulação da função gonadal com o quadro inflamatório apresentado na doença.

A amostra estudada faz parte de uma coorte de pacientes conhecida como Coorte Brasília de Artrite Reumatoide que já teve alguns aspectos analisados em pesquisas prévias <sup>(180)</sup>. A idade média das pacientes da amostra aqui recrutada aproximou-se da idade encontrada em outras coortes distintas previamente descritas <sup>(181; 182; 183)</sup>, incluindo a primeira grande coorte de vida real de pacientes brasileiros com Artrite reumatoide, o REAL *study* <sup>(184)</sup>. O REAL *study* avaliou uma amostra significativa de pacientes com AR representativa de quase todas as regiões do país atendidas em centros de referência do sistema público de saúde e foi composto por uma amostra com 89,4% de pacientes do sexo feminino.

No presente estudo, a maior parte das pacientes teve diagnóstico da doença durante a menacme, representando um importante modelo para a compreensão da interrelação entre a influência hormonal e atividade inflamatória. A maioria das pacientes apresentava escores compatíveis com baixa atividade da doença, o que pode ser atribuído à consolidação da rotina do ambulatório especializado que tem garantido um monitoramento regular desde o início dos sintomas. Tal observação já foi publicada anteriormente em um estudo observacional da Coorte Brasília, em que os percentuais de pacientes conforme atividade pelo DAS-VHS-28 mostraram-se muito próximos aos encontrados na amostra aqui selecionada <sup>(180)</sup>.

Resultados diferentes foram descritos na coorte brasileira REAL *study*, onde a maioria dos pacientes pertencia ao grupo moderada/alta atividade de doença <sup>(184)</sup>.

A idade média de diagnóstico das pacientes do estudo foi 43,6 anos. Um sexto das pacientes avaliadas tiveram diagnóstico após os 60 anos, grupo denominado como EORA (do inglês, *elderly onset rheumatoid arthritis*). Autores têm descrito aumento na idade de surgimento dos sintomas ao longo dos anos <sup>(185)</sup>, e o percentual de pacientes EORA (do inglês, *elderly onset rheumatoid arthritis*) tem oscilado de 2% <sup>(186)</sup> até um terço dos pacientes nos estudos publicados <sup>(187)</sup>. A tendência temporal de

aumento de diagnóstico em pessoas mais idosas está relacionada, possivelmente, ao envelhecimento populacional <sup>(185)</sup>.

No grupo de pacientes EORA houve predominância de pacientes em remissão/baixa atividade, o que diverge de dados previamente publicados. Há controvérsias na literatura quanto à diferença em relação à atividade de doença no grupo de pacientes EORA em relação aos pacientes que tiveram o diagnóstico em uma idade mais jovem. Algumas publicações <sup>(188; 189)</sup> não referem diferenças no escore DAS encontrado entre os grupos, no entanto há estudos <sup>(190)</sup> que revelam uma predominância de piores escores de atividade para o grupo EORA. Os achados apresentados refletem o controle de atividade de doença predominante na amostra total de pacientes do estudo.

A mediana de duração da doença foi um pouco menor nos pacientes deste estudo em relação ao estudo da coorte brasileira citada previamente, o *REAL study* (9 anos x 12,7 anos) assim como o percentual de pacientes obesas também foi um pouco menor na amostra recrutada (25% x 28,2%) <sup>(184)</sup>.

A mediana de IMC foi de 26,3 e aproximou-se da descrita em outra casuística brasileira <sup>(144)</sup>. A média de IMC de outra publicação também de população brasileira com AR <sup>(191)</sup> foi de 27,1 enquanto na população do estudo internacional multicêntrico de comorbidades na artrite reumatoide, o COMORA, a média encontrada de IMC foi de 26,1 <sup>(154)</sup>.

O percentual de obesidade na amostra estudada não diferiu do percentual encontrado numa amostra de pacientes brasileiros com AR <sup>(191)</sup> e também da população feminina em geral encontrado na Pesquisa Nacional de Saúde 2013 <sup>(192)</sup> e manteve-se ligeiramente superior ao encontrado pelos dados do Vigitel 2019 <sup>(193)</sup> na população adulta feminina brasileira (25% X 20,3%) contrastando com a afirmação citada previamente do risco aumentado de artrite reumatoide entre a população obesa <sup>(178; 179)</sup>. Em casuísticas de outros países <sup>(183)</sup> encontramos um percentual maior de pacientes obesos, assim como também observado numa população brasileira não exclusivamente feminina descrita no *REAL study* <sup>(184)</sup>. Diferente do observado no estudo COMORA, que foi um estudo desenhado para avaliar a influência das comorbidades nos resultados clínicos e atividade de doença, onde a obesidade se associava a maiores concentrações de VHS e um maior número de articulações

dolorosas <sup>(154)</sup>, o IMC não apresentou diferença estatística entre os grupos segundo atividade inflamatória, apenas com ligeiro aumento do percentual de obesos no grupo com piores escores de atividade de doença. O tamanho da amostra pode ter interferido no resultado da análise dessa variável.

A mediana encontrada para o escore HAQ-DI manteve-se na categoria de comprometimento leve assim como o valor médio encontrado em outra coorte brasileira <sup>(184)</sup>, que se manteve na mesma categoria de comprometimento funcional. Os piores valores de HAQ-DI foram encontrados no grupo com graus mais elevados de atividade, uma vez que a exacerbação dos sintomas álgicos por si só, compromete a funcionalidade das articulações.

As pacientes recrutadas também cursaram, à época da observação, com uma mediana de fadiga inferior à encontrada em outras publicações com metodologia semelhante <sup>(184; 144; 194; 195)</sup>, mas um percentual superior à população feminina em geral <sup>(196)</sup>. Em comparação ao último estudo citado, vale destacar que a metodologia para identificação de fadiga foi diversa da aplicada neste estudo.

Publicações prévias <sup>(165; 194)</sup> trazem resultados conflitantes entre a associação da atividade de doença e fadiga, uma vez que mesmo o controle da atividade da doença não parece suficiente para resolução da fadiga no grupo de pacientes com artrite reumatoide <sup>(194)</sup>. Ainda assim, na população estudada, houve predomínio de piores escores de fadiga no grupo atividade moderada a intensa, mostrando a contribuição que essa variável exerce, ainda que associada a outros fatores, na expressão do sintoma de fadiga. Como destacado em outros estudos, possivelmente a dor, a saúde mental, as deformidades articulares e as alterações do sono agem como preditores do resultado fadiga <sup>(165)</sup>.

No entanto para a amostra aqui analisada, os possíveis distúrbios no sono, aqui pesquisados como sonolência diurna excessiva ou patológica, não mostraram diferenças entre os grupos com alta/moderada atividade e baixa atividade/remissão. O mesmo achado também já foi descrito em outras coortes <sup>(183)</sup>; podendo, portanto, essa variável não ter tido influência no grau de fadiga entre os grupos aqui analisados. No entanto, é descrito que os pacientes com artrite reumatoide não costumam apresentar uma boa qualidade de sono <sup>(144)</sup>. As pacientes do estudo revelaram uma mediana de escore da Escala de Sono de Epworth de 6, valor semelhante a mediana

encontrada em uma amostra de pacientes também brasileira com artrite reumatoide<sup>(144)</sup> e ainda dentro do percentual de sonolência diurna excessiva para a população em geral relatado na literatura de 0,5 a 14%<sup>(197)</sup>. Outros estudos com pacientes com AR que também utilizaram a Escala de Sono de Epworth mostravam um escore médio de 7.4<sup>(198)</sup> e 7.3<sup>(145)</sup>. A escala de sono de Epworth no entanto, tem suas limitações por tratar-se de um método de avaliação subjetiva de sonolência, validado primeiramente para apnéia obstrutiva do sono e é possível que não seja uma metodologia sensível para identificação da qualidade do sono isoladamente nesse grupo de pacientes, apesar de ser uma ferramenta muito utilizada para tal.

Há a ocorrência de um ritmo circadiano em relação aos principais sintomas da artrite reumatoide, como artralgia e rigidez, que geralmente são mais proeminentes pela manhã. A expressão da oscilação circadiana de sintomas possivelmente deve ser mediada por ritmos circadianos de citocinas e de hormônios ou alternativamente regulada por mediadores locais<sup>(150; 162; 163)</sup>.

Na amostra estudada, a ausência de sintomas como a rigidez matinal de qualquer duração alcançou valores superiores ao descrito em uma coorte norte-americana (65,2% x 21%)<sup>(195)</sup>. Essa diferença está associada à predominância de pacientes do grupo baixa atividade/remissão, já que à medida que a atividade da AR aumenta, aumenta a porcentagem de pacientes com maior duração da rigidez matinal<sup>(199)</sup>. Além disso, como já foi observado previamente, há maior dificuldade na mensuração da rigidez no grupo baixa atividade ou remissão da doença, que foi o grupo predominantemente encontrado na amostra<sup>(200)</sup>.

Uma outra característica importante no diagnóstico e monitoramento da progressão da artrite reumatoide são os achados radiográficos em mãos e punhos. Menos da metade das pacientes selecionadas apresentava erosão nas radiografias, com predominância estatisticamente significativa no grupo moderada/alta atividade. Nos estudos prévios em coorte brasileiras, a presença de erosões ósseas foi mais frequente<sup>(184)</sup>, o que pode sugerir que em nosso centro, o controle da atividade da doença pode ter favorecido a preservação das estruturas osteoarticulares. No entanto vale destacar que o resultado obtido considerou qualquer radiografia de mãos e pés independente da data realizada, e parte da amostra não dispunha de exames

radiográficos atuais, o que refletiu no menor percentual de erosões identificadas na amostra total.

As erosões ósseas costumam aparecer mais tardiamente e, quando observadas nos estágios iniciais da doença é considerado fator de risco para desenvolvimento de artrite persistente, estando ainda relacionado com limitação funcional e pior prognóstico <sup>(201)</sup>. As erosões resultam da ativação osteoclástica decorrente de inúmeros mecanismos como aumento da produção RANKL e outras citocinas, desregulação da imunidade inata, presença de autoanticorpos específicos e ainda alterações na expressão de microRNA que promove diferenciação dos osteoclastos. Contribuindo para os achados ósseos, destaca-se ainda a ação prejudicada dos osteoblastos na reparação óssea <sup>(128)</sup>.

Vale destacar que o risco de progressão radiológica é superior entre os pacientes com fator reumatoide positivo <sup>(201)</sup>, e o percentual de fator reumatoide positivo encontrado na amostra selecionada foi próximo ao valor encontrado na coorte comparada acima (72,2% X 78,2%) <sup>(184)</sup>, portanto o mais provável é que a variável presença de erosões esteja subestimada em virtude do rastreamento não atualizado dos exames radiográficos à época do estudo.

A presença do fator reumatoide na amostra em geral aproxima-se dos 70% classicamente descritos como percentual encontrado de fator reumatoide no soro dos pacientes com AR <sup>(201)</sup>. O fator reumatoide IgM-FR ELISA pode ter concentrações elevadas no soro em 50-80% dos pacientes, tendo valor preditivo positivo VPP em torno de 74% e valor preditivo negativo VPN de 81% <sup>(202)</sup>. A titulação não foi considerada na amostra, visto que foram utilizadas metodologias variadas para pesquisa do anticorpo. A presença do anti-CCP foi pesquisada em menos de 50% dos participantes, e o percentual de positividade encontrado foi de 74,2% entre os pesquisados, sendo que esse anticorpo apresenta sensibilidade de 62 a 70% nos pacientes com AR <sup>(201; 203)</sup>, alcançando até 80% em algumas publicações <sup>(202)</sup>. A especificidade do anti-CCP ELISA é de 96 a 100%, com VPP de 84% numa situação de probabilidade pré-teste de 31% e VPN semelhante ao IgM-FR ELISA, podendo ser detectado em até 35% dos pacientes que tem FR negativo. A combinação dos dois testes aumenta VPP para 91% mantendo VPN de 78%, quando comparamos ao uso individual de IgM-FR ELISA <sup>(202)</sup>. Na amostra 44,1% apresentaram FAN positivo. O

fator antinuclear tem sido identificado em 7-20% dos pacientes aparentemente saudáveis, e foi identificado em 43% de uma amostra de pacientes com artrite reumatoide com até 2 anos de evolução <sup>(204)</sup>. A sensibilidade média ponderada do FAN para AR é de 41% e a especificidade de 56%, sendo, portanto, considerado um teste de baixa utilidade para pacientes com suspeita de AR <sup>(205)</sup>.

O esquema terapêutico utilizado pelos participantes do estudo segue as orientações até então preconizadas pela Sociedade de Reumatologia. A base do tratamento continua sendo os medicamentos antireumáticos modificadores do curso de doença (MMCDs) em especial, o metotrexato. No geral, caso não se obtenha controle inadequado pode haver mudança de esquema ou acréscimo de novas medicações ao esquema, enquanto que havendo remissão sustentada as doses vão sendo reduzidas ou os intervalos entre as doses vão sendo aumentados <sup>(147)</sup>.

O percentual de pacientes em uso de metotrexato se aproxima do encontrado em outra coorte brasileira ( 59,4% x 66,5%), assim como o uso de agentes biológicos ( 30,6% x 35,7%), no entanto o percentual de pacientes em uso de glicocorticóides é inferior na coorte estudada ( 25,7% x 47,4%) <sup>(184)</sup>, o que está de acordo com a recomendação dos protocolos de tratamento que orientam o uso do glicocorticóide como terapia de ponte até obtenção da eficácia do MMCD convencional sintético prescrito, devendo a dose do glicocorticóide ser reduzida assim que clinicamente viável <sup>(147)</sup>.

Foi possível ainda determinar que a grande maioria dos que dos que faziam uso de corticoide, tomavam prednisona em doses de até 7,5 mg por dia, o que, como citado previamente, está de acordo com a observação de um limite de dose diária de glicocorticoide a partir do qual há aumento dependente de dose nas taxas de mortalidade <sup>(149)</sup>.

Entre as pacientes do grupo com piores escores de atividade, o uso da sulfassalazina é mais frequente. Todos os pacientes em uso sulfassalazina, o faziam em combinação a outros MMCDs ou corticoide, sugerindo que os pacientes do grupo 2, já tiveram escores de atividade elevados em ocasião prévia a avaliação atual, visto que uma estratégia terapêutica utilizada nos pacientes com controle inadequado da atividade de doença, na ausência de fatores de pior prognóstico, é a adição de um segundo MMCD sintético, dentre eles a sulfasalazina <sup>(147)</sup>.



Foi ainda pesquisado o uso de outras medicações como as estatinas que se destacam pelas potenciais propriedades anti-inflamatórias. Na amostra aqui avaliada, a prevalência do uso de estatina foi superior à identificada na população em geral (39% x 9,4%)<sup>(206)</sup>, provavelmente relacionada ao seu potencial anti-inflamatório e de redução do risco cardiovascular numa população reconhecidamente de risco aumentado para evento cardiovascular <sup>(207)</sup>. Alguns autores destacam o papel das estatinas na modulação de citocinas como IL-17A, IL-6, IL-22 e IFN- $\gamma$  de maneira dose dependente em pacientes com AR em atividade não grave <sup>(208; 209)</sup>.

Todavia, alguns autores sugeriram um maior risco de desenvolver artrite reumatoide em usuários de estatina, fato atribuível ao efeito das estatinas na regulação imune <sup>(210;211)</sup>. Numa grande coorte de pacientes do Reino Unido, os autores mostraram que o risco de AR aumentava no primeiro ano após o início das estatinas, e em seguida diminuía até o nível basal, sugerindo que elas podem na realidade acelerar o surgimento da doença em pacientes susceptíveis, sendo provavelmente segura nos outros pacientes ainda que após uso prolongado <sup>(210)</sup>.

O uso da estatina não foi associado a melhores escores de atividade de doença como sugerido previamente em outra publicação, apesar que, no grupo de pacientes em uso de estatina a maioria tomava sinvastatina ao invés da atorvastatina, que se mostrou superior nas publicações referidas <sup>(152)</sup>. Além disso, o maior percentual de pacientes com AR usando estatina pode ser justificado pelo uso de glicocorticoide predominante nessa população, já que esta droga é causa já estabelecida de dislipidemia secundária <sup>(212)</sup>. Não foi pesquisado se o uso da estatina foi prévio ao diagnóstico e tratamento da AR.

Na análise das características bioquímicas das pacientes estudadas, ressaltamos importantes aspectos no metabolismo lipídico e glicídico. O tecido adiposo é o mais susceptível às alterações metabólicas induzidas pela artrite reumatoide e relaciona-se com o grau de inflamação e com as concentrações de citocinas. Em camundongos foi demonstrado uma redução na expressão de genes envolvidos na lipogênese, uma redução na expressão de RNA mensageiro de genes envolvidos na sinalização insulínica e uma super regulação de genes envolvidos na lipólise <sup>(130)</sup>. Além de um possível comprometimento na secreção insulínica estimulada

por glicose em cultura de células  $\beta$  de ilhotas sob ação de citocinas inflamatórias favorecendo a disglucemia dos pacientes com AR <sup>(132)</sup>.

Na amostra pesquisada a mediana de glicemia plasmática foi de 91 mg/dl, sendo que a maioria dos pacientes apresentavam glicemia inferior a 100. Em outras coortes a glicemia média foi de 87,3 mg/dl <sup>(130)</sup>, e 91,9 mg/dl <sup>(213)</sup>. Vale destacar que a publicação do grupo de La Rosa excluía os pacientes com diagnóstico já estabelecido de diabetes e também pacientes com obesidade <sup>(130)</sup>.

Foi encontrado no grupo recrutado para o estudo, uma prevalência de Diabetes mellitus ligeiramente superior à descrita em outras publicações de pacientes com AR (17,14% x 13,6%) <sup>(213)</sup>, (17,14% X 15%) <sup>(191)</sup> e superior a população adulta feminina do Distrito Federal (5%) e mesmo quando comparado a população feminina brasileira como um todo (7,8%) representada nos dados do Vigitel 2019 <sup>(193)</sup>.

O aumento da resistência insulínica e o possível comprometimento da secreção insulínica são observados nos pacientes com AR <sup>(133)</sup>. No entanto, a maioria dos pacientes com alterações glicêmicas à época da observação pertencia ao grupo remissão/baixa atividade, contrastando com a esperada presença de disglucemia predominantemente no grupo em atividade. Este fato deve-se ao conhecimento de que uma pior atividade inflamatória favorece a disglucemia <sup>(133)</sup>, assim como o maior uso de glicocorticoide pela população em atividade favorece níveis glicêmicos mais elevados <sup>(212)</sup>. No entanto, como a maioria dos pacientes em remissão/baixa atividade tem idade superior a 55 anos em contraste com o outro grupo, isso explica os resultados apresentados, uma vez que a idade é um poderoso fator de risco para surgimento de desordens metabólicas como diabetes tipo 2 <sup>(213)</sup>.

Apenas 20.3% das pacientes apresentaram hipertrigliceridemia. A mediana para os valores de triglicérides foi de 95 mg/dl. A média de valores encontrados em outras publicações para esta variável em pacientes com AR oscilou de 93 a 112 mg/dl <sup>(130; 214)</sup>. A maior parte das pacientes apresentava concentrações de HDL e LDL dentro dos valores estabelecidos para um bom controle metabólico. A mediana de valores de HDL e LDL encontrada foi de 51 mg/dl e 101 mg/dl respectivamente. No grupo espanhol <sup>(130)</sup>, a média de HDL foi de 51,16 mg/dl e de LDL 122,92 mg/dl. Os percentuais de LDL superiores ou iguais a 130 mg/dl encontrados na amostra foram menores do que os encontrados na população feminina brasileira na Pesquisa

Nacional de Saúde 2013/2014 (14,7% x 19,9%) e a prevalência de HDL inferior a 40 mg/dl foi ligeiramente inferior à encontrada na população feminina da mesma pesquisa citada anteriormente (11,4% x 22%)<sup>(215)</sup>.

Na análise desses dados deve-se considerar o alto percentual de uso de estatina por essa população, o que certamente contribuiu para os menores valores séricos de lipoproteínas na amostra recrutada. No entanto, há muita controvérsia em torno da dislipidemia identificada nos pacientes com AR. Os achados de uma publicação de pacientes com AR não identificaram valores médios de LDL e HDL piores em pacientes com AR em relação a pacientes controle saudáveis<sup>(130)</sup>, ao contrário dos achados de um grupo coreano, onde as mulheres com AR tinham concentrações de LDL mais elevadas e concentrações de HDL mais baixas que os controles<sup>(216)</sup>.

Por isso, os achados de concentrações mais baixas de colesterol total em pacientes com artrite reumatoide em comparação a pacientes sem a doença a despeito do maior risco cardiovascular nessa população vêm sendo pesquisados<sup>(207)</sup>. Existe uma relação paradoxal entre um maior risco de doença cardiovascular e os valores mais baixos encontrados de lipoproteínas plasmáticas, atribuída a uma provável ação hipolipemiante da inflamação sistêmica relacionada à artrite reumatoide<sup>(217; 218)</sup>. Além disso, os tamanhos das partículas de lipoproteína e a carga de apolipoproteínas das lipoproteínas podem ter alguma contribuição na dislipidemia aterogênica encontrada na AR<sup>(218)</sup>. As publicações destacam que os marcadores inflamatórios, particularmente o VHS estão associados com risco cardiovascular, sendo assim, como a inflamação é prevalente mesmo na AR bem controlada, a interação dos marcadores inflamatórios com as concentrações séricas de lipoproteínas pode alterar o risco cardiovascular<sup>(217)</sup>.

O potencial envolvimento da prolactina e de outros hormônios na evolução e desenvolvimento do quadro inflamatório foi pesquisado no presente estudo. A prolactina é um hormônio imunomodulador e a prevalência de hiperprolactinemia (9,7%) foi superior à encontrada em população adulta não selecionada que é em torno de 0,4%<sup>(219)</sup>. A maior prevalência de hiperprolactinemia em mulheres com AR em relação a controles saudáveis já foi observada em outras publicações<sup>(220; 221)</sup>.

O percentual encontrado de pacientes com hiperprolactinemia alcançou um valor superior ao de um outra coorte de pacientes com AR (9,7% x 4,2%), sendo que assim como o estudo aqui realizado, esses autores não observaram correlação entre a atividade de doença e a concentração sérica de prolactina <sup>(157)</sup>. A não associação entre a concentração de prolactina e a atividade de doença reforça a hipótese levantada numa publicação prévia de que a PRL hipofisária talvez tenha maior efeito apenas durante períodos de hiperprolactinemia marcante como a amamentação ou ainda que seu papel seja predominante como prolactina localmente produzida no sítio da inflamação <sup>(157)</sup>, conforme ficou demonstrado em um estudo publicado em 2010, onde apenas as concentrações de prolactina sinovial se correlacionaram com a atividade da doença <sup>(97)</sup>.

Vale destacar que as concentrações de prolactina acima do valor de referência identificadas eram pouco elevadas, estando de acordo com publicações prévias de que no geral as concentrações de prolactina plasmática encontradas na AR em média não estão elevadas <sup>(157)</sup>. No grupo estudado a mediana de concentração de Prolactina foi de 10,3 µg/dl. A média observada em outro grupo de mulheres com AR foi de 10,5 µg/dl <sup>(221)</sup>, e valor médio semelhante também foi encontrado em um grupo de homens e mulheres com AR <sup>(220)</sup>. As concentrações plasmáticas identificadas podem ainda refletir alterações promovidas na regulação da prolactina hipofisária por citocinas inflamatórias encontradas na AR. Experimentos em mulheres na pré-menopausa com AR revelam uma melhor resposta na elevação de prolactina ao estímulo hipoglicêmico induzido no teste de tolerância à insulina (ITT) após a inibição do TNF, sugerindo a ação dessa citocina atenuando a resposta da prolactina hipofisária em situações de estresse <sup>(222)</sup>.

Na análise da Prolactina sérica não foi realizada pesquisa de macroprolactina, uma vez que na AR a imunoglobulina predominantemente circulante é o anticorpo IgM, que não se liga a prolactina <sup>(221)</sup>, além do fato já demonstrado em outro estudo de que o desenvolvimento de autoanticorpos anti-Prolactina provavelmente não tem associação com a presença de anticorpos específicos da AR <sup>(220)</sup>.

Para avaliar os efeitos das concentrações de prolactina nos aspectos clínicos e metabólicos, a amostra foi estratificada em quartis independente da atividade inflamatória, e os resultados foram melhor discutidos adiante.

Outro eixo hormonal que merece destaque é o eixo corticotrófico. A adrenal desempenha um papel fundamental na resposta ao estresse inflamatório. Tem sido relatado uma inadequada resposta do eixo hipotálamo hipófise adrenal (HHA) também contribuindo na patogênese da artrite reumatoide <sup>(223)</sup>. Há uma possível inibição do eixo HHA promovido pela ação direta de citocinas. Em mulheres na pré-menopausa com AR, experimentos sugerem que o TNF tenha um papel inibitório a nível hipofisário na liberação do ACTH, o que contribui para atrofia do córtex adrenal, prejudicando a resposta da liberação do cortisol ao estresse <sup>(222)</sup>. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6 tem ação na inibição de enzimas da esteroidogênese adrenal <sup>(224)</sup>.

No presente estudo foram analisadas as concentrações séricas de cortisol e do andrógeno adrenal SDHEA. Os valores basais de cortisol não mostraram diferenças entre os grupos conforme a atividade de doença, ainda que o grupo com maiores escores de atividade estivesse em uso percentualmente maior de glicocorticoide. O cortisol tem reconhecidamente propriedades anti-inflamatórias, agindo por múltiplas vias, destacando-se inibição de citocinas inflamatórias, indução da resposta imune do tipo Th2 promovendo aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 <sup>(222)</sup>. Dos 18 pacientes em uso de glicocorticoide 8 pacientes (44%), pelos valores de cortisol sérico matinal, apresentavam valores fortemente sugestivos de insuficiência adrenal, ou seja, valores inferiores a 100 nmol/L ou 3,62 µg/dl <sup>(225)</sup>. Como o uso de glicocorticóides pode afetar o eixo hipotálamo hipófise adrenal (HHA), e sabe-se que nem a dose e nem a duração do tratamento podem ser indicadores plenamente confiáveis de possível insuficiência adrenal, a dosagem aleatória do cortisol plasmático pode não refletir verdadeiramente a função adrenal <sup>(226; 227)</sup>. Não foi realizado teste de estímulo para avaliação do eixo HHA nas pacientes do estudo, que é considerado um teste superior em relação ao cortisol sérico matinal e as concentrações de ACTH <sup>(228)</sup>. Em um grupo de pacientes com AR, o diagnóstico de insuficiência adrenal pelo teste da cortrosina estava presente em 48% dos pacientes que estavam em uso de prednisolona 5mg/dia por pelo menos 6 meses <sup>(227)</sup>.

Na amostra estudada, apenas 1 paciente que apresentou valores de cortisol matinal inferiores ao ponto de corte de 3,62 µg/dl não estava em uso de glicocorticoide no momento da avaliação. No entanto, é desconhecido se o referido paciente fez uso

de corticoide prévio à avaliação. Sabe-se que existe um período de tempo variável para a recuperação do eixo HHA após a descontinuação do tratamento com glicocorticoide, sendo que até 40% pode persistir com insuficiência adrenal até seis meses após a interrupção do corticoide e ainda até 5% permanece com o eixo bloqueado mesmo após 3 anos da cessação do uso <sup>(228)</sup>.

Na amostra selecionada foi observado ainda uma mediana sérica de SDHEA inferior no grupo de pacientes com maior grau de atividade da doença. Tem sido sugerido que a concentração de SDHEA junto com o cortisol basal pode ser útil na avaliação da função adrenal. Há controvérsias se o SDHEA isolado ajustado para idade e sexo seria um bom parâmetro para diagnóstico de insuficiência adrenal <sup>(229)</sup>.

O DHEA produzido endogenamente é em parte convertido a SDHEA e o SDHEA, por sua vez, é convertido na forma biologicamente ativa DHEA nas células da periferia, por ação da SDHEA sulfatase <sup>(224)</sup>. Para o DHEA já foram descritas propriedades imunossupressoras, quando da conversão em andrógenos e/ou estrógenos e propriedades imunoestimulantes por ação oposta aos glicocorticóides quando da conversão em 7 $\alpha$ -hidroxi-DHEA (7 $\alpha$ -OH-DHEA) pela atividade da enzima p450, Cyp7b. Estudos prévios já demonstraram associação da gravidade da artrite com o aumento da atividade Cyp7b, que é expressa em sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) isolados de biópsia sinovial de pacientes com AR <sup>(230)</sup>.

Em pacientes com Artrite reumatoide que ainda não iniciaram o tratamento, as concentrações séricas de cortisol e ACTH são relativamente baixas em relação às concentrações de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF, sendo observado em um estudo um aumento relativo de DHEA e cortisol em relação a outros hormônios adrenais como o SDHEA <sup>(231)</sup>. É descrito a presença de uma diminuição das concentrações séricas de SDHEA no grupo de pacientes com AR durante o menacme <sup>(232)</sup>, além da diminuição desse andrógeno também no tecido e fluido sinovial inflamado durante doença ativa em homens e mulheres com AR <sup>(233)</sup>.

Apesar da possibilidade das concentrações séricas de SDHEA estarem diminuídas como resultado do possível bloqueio do eixo HHA pelo uso do glicocorticoide, estudos anteriores consideraram esse mecanismo apenas como um viés indesejado mas improvável, devendo a observação de diminuição dos valores séricos de SDHEA numa fase crônica de doença serem atribuídos ao efeito das

citocinas na redução da conversão de hormônios precursores em andrógenos a jusante na glândula adrenal e aumento da conversão de androgênios adrenais em estrogênios no tecido inflamado, esse segundo mecanismo mais especificamente demonstrado na artrite reumatoide <sup>(234)</sup>.

No grupo selecionado foi feita avaliação GH basal isoladamente, sem identificar relação com a atividade de doença. Alguns estudos prévios sugerem que o GH possa ter um papel na fisiopatologia das desordens relacionadas à artrite. É conhecido que o estresse pode aumentar a atividade dopaminérgica além de outras alterações nos eixos hormonais que podem estimular a síntese de GHRH, que somado a supressão da somatostatina permite que ocorra a liberação de GH, favorecendo a produção hepática de IGF-1 <sup>(235)</sup>. IGF-1 teria um papel na proliferação sinovial. No entanto, apesar da sugestão de que o GH localmente disponível, bem como outros hormônios peptídicos, poderia contribuir para a inflamação da articulação sinovial da AR, o mais provável é que não tenham um papel importante na patogênese da AR <sup>(236)</sup>. Além disso, a característica pulsátil de liberação do GH, além das deficiências devido às particularidades do próprio processo analítico na dosagem desse hormônio, dificulta a interpretação dos resultados de dosagens isoladas HGH <sup>(237)</sup>, de maneira a não nos permitir conclusão a respeito dos valores absolutos identificados.

Quando avaliado o eixo tireotrófico, 13,4% dos pacientes da amostra total tinham diagnóstico prévio de hipotireoidismo, sem diferença entre os percentuais do grupo remissão e o grupo atividade (15% X 11%), sem nenhum diagnóstico novo no momento da avaliação. Desses pacientes apenas duas pacientes do grupo remissão/baixa atividade estavam com valores de TSH discretamente fora da meta. Não houve pacientes com diagnóstico prévio ou recente de hipertireoidismo. Não foi realizada a pesquisa da presença de anticorpos relacionados à autoimunidade tireoidiana. A doença tireoidiana autoimune pode coexistir com outras condições autoimunes como a artrite reumatoide <sup>(238)</sup>. O percentual identificado encontra-se abaixo dos 38,4% descritos em outra coorte que observou ainda associação da atividade de doença com valores elevados de TSH <sup>(239)</sup>. Portanto, na amostra pesquisada o percentual de prevalência mostrou-se próximo dos 15% identificados em um estudo prospectivo publicado previamente <sup>(238)</sup>.

Após avaliação das características da amostra, esta foi subdividida conforme a presença ou ausência de hiperprolactinemia. Uma vez que o número de pacientes identificados com hiperprolactinemia era muito pequeno para permitir avaliação dentro dos grupos classificados conforme os escores de atividade inflamatória, a amostra total foi dividida inicialmente apenas pelo critério normo ou hiperprolactinemia independente da atividade inflamatória.

O perfil lipídico não apresentou diferença entre os grupos com normo ou hiperprolactinemia. Os resultados se aproximaram de um estudo publicado previamente com pacientes sem hiperprolactinemia que não demonstrava mudanças no colesterol das pacientes a partir de incrementos de 5 mg/dl na prolactina, no entanto nesse mesmo estudo esses incrementos resultaram em menores valores de HDL naquele grupo<sup>(240)</sup>. Estudos analisando valores mais altos de prolactina como os observados no prolactinoma, tem descrito melhora dos parâmetros metabólicos com a normalização da concentração sérica de prolactina obtida com tratamento com agonistas dopaminérgicos<sup>(241; 242)</sup>. Não é possível atribuir a melhora observada ao efeito isolado da prolactina, uma vez que existem outros fatores envolvidos nesse cenário como a resolução do hipogonadismo secundário a hiperprolactinemia, além da resolução do possível efeito de massa provocado pelo prolactinoma sob o eixo somatotrófico. Importante também destacar a ação do agonista dopaminérgico por mecanismos independentes da prolactina hipofisária.

No contexto da presença de prolactina acima do valor de referência, porém em concentrações pouco elevadas, a glicemia sérica encontrou valores menores em relação ao grupo com prolactina sérica normal. Quando a amostra é distribuída em categorias conforme os quartis da prolactina sérica também encontramos uma maior chance de ter glicemia menor que 100 no grupo de pacientes com concentração de prolactina sérica na maior categoria. Vale destacar que entre as pacientes com prolactina categoria >15,45, apenas uma estava em uso de medicação anti-hiperglicemiante, sendo a metformina a medicação utilizada.

É conhecida a importância do receptor de prolactina em células beta e não beta encontradas dentro e fora das ilhotas, na expansão da massa de células beta e na secreção de insulina durante a gravidez, de modo a prevenir os efeitos da resistência insulínica própria da gestação<sup>(241)</sup>. O efeito da Prolactina em aumentar a



massa de células beta não é tão importante quanto o efeito observado em roedores, uma vez que as células beta humanas apresentam escassez de receptores funcionais de Prolactina <sup>(244)</sup>. Além disso, durante a gravidez, a prolactina hipofisária promove aumento da atividade da glucoquinase favorecendo a secreção de insulina pela célula beta após estímulo da glicose <sup>(57)</sup>.

Porém concentrações mais elevadas de prolactina na gestação têm sido associadas a valores mais elevados de glicemia sérica, como a observação da tolerância diminuída à glicose mais proeminente no terceiro trimestre, que é o período de maiores concentrações de prolactina, sugerindo um possível papel desse hormônio nas concentrações apresentadas na patogênese do diabetes gestacional <sup>(245)</sup>.

Vale destacar que no estudo citado acima de 2017, as concentrações de prolactina apresentadas pela amostra em torno de 35-39 semanas de gestação eram valores superiores a 2000 ng/ml. O resultado, no entanto, contrasta com a conclusão de um estudo publicado recentemente <sup>(246)</sup>, onde foi identificado que valores de prolactina no primeiro e no terceiro semestre da gestação eram inversamente relacionados às concentrações de Hemoglobina glicada (HbA1C), sendo que a mediana de prolactina do terceiro trimestre associou-se inversamente com o risco de diabetes gestacional. Nesse último estudo a mediana dos valores de prolactina identificados no primeiro trimestre era de 29,71 ng/ml (IIQ 21,19-38,96) enquanto a mediana do terceiro trimestre nesse estudo era de 245,48 ng/ml (IIQ 195-287,9).

Estudos que avaliaram as concentrações de prolactina dentro dos valores considerados normais para população geral, sugeriram que concentrações mais elevadas de prolactina, mas ainda dentro da normalidade, têm menor prevalência de diabetes e tolerância prejudicada à glicose <sup>(247)</sup>. Ainda em indivíduos saudáveis sem diabetes, concentrações mais elevadas de prolactina conforme distribuição em quartis, estão associadas a maior sensibilidade à insulina e menores valores de glicemia plasmática <sup>(248)</sup>. Observação semelhante foi identificada em mulheres inférteis com síndrome de ovários policísticos que associava concentrações baixas de prolactina sérica como fator de risco metabólico, <sup>(249)</sup> associado à resistência insulínica e disfunção de células beta <sup>(250)</sup>.

Avaliando, entretanto, pacientes com concentrações de prolactina fora dos limites da normalidade, ou seja, pacientes com adenomas hipofisários secretores de prolactina, pode-se observar que o uso de agonistas dopaminérgicos, tanto bromocriptina quanto cabergolina, promoveu melhora na homeostase da glicose e na resistência insulínica independente do percentual de redução das concentrações de prolactina <sup>(50; 251)</sup>.

O uso do agonista dopaminérgico bromocriptina de liberação prolongada em pacientes com diabetes sem hiperprolactinemia, devido a um possível efeito na redefinição do tônus dopaminérgico e simpático no SNC, promoveu um efeito favorável ao controle glicêmico <sup>(67)</sup>. Um outro possível mecanismo de ação estaria associado a ação em receptores dopaminérgicos periféricos. Sabe-se que tanto as células beta quanto os adipócitos humanos expressam também receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2DR) e a ação dos agonistas dopaminérgicos nesses receptores extra-hipofisários pode favorecer os resultados no metabolismo glicêmico a depender das concentrações de dopamina <sup>(40; 60; 251)</sup>. Publicações prévias associam concentrações baixas de dopamina a ação predominante nos receptores D2DR, com pior desfecho glicêmico <sup>(63; 108)</sup>. O receptor D2DR está relacionado à inibição da expressão do gene da prolactina, e seu estímulo está associado a valores mais supressos de prolactina.

No presente estudo, as pacientes que apresentaram hiperprolactinemia apresentaram discreta elevação das concentrações de prolactina, e em concordância com outros estudos os melhores resultados de glicemia foram observados nos valores próximos ao limite superior das concentrações de prolactina encontradas <sup>(247; 248; 249)</sup>.

É possível que ao avaliar concentrações de Prolactina mais elevadas distantes numericamente do intervalo fisiológico, como as observadas nos prolactinomas ou as observadas no terceiro trimestre como no caso das gestantes do estudo do grupo australiano <sup>(245)</sup>, o comportamento em relação às respostas de ação benéfica da prolactina no metabolismo glicêmico tenham apresentação distinta <sup>(249)</sup>. Uma possível justificativa aos resultados diferentes conforme faixas de concentrações de prolactina (fisiológicas x suprafisiológicas) pode estar relacionado ao modo de ligação ao receptor da prolactina. Em analogia ao observado em uma publicação que avaliou os efeitos da prolactina em relação a produção de citocinas <sup>(116)</sup>, onde foi postulado que

em uma situação de altas concentrações de prolactina os receptores de prolactina seriam acionados individualmente sem que ocorresse a dimerização para sinalização pós-receptor, comprometendo assim o efeito esperado da prolactina.

Analisando a amostra de acordo com sua distribuição em categorias de prolactina, não identificamos associação dos diferentes estratos de prolactina com a atividade inflamatória, reforçando a ideia de que a prolactina de origem hipofisária teria papel limitado na AR quando em níveis pouco elevados <sup>(157)</sup>. Não foi identificado também a associação dos diferentes quartis de prolactina com a rigidez matinal, sugerindo que concentrações fisiológicas ou pequenas alterações nas concentrações de prolactina não seriam suficientes para favorecer os sintomas matinais específicos <sup>(150)</sup>.

A chance de encontrar ausência de fadiga foi maior entre os pacientes com valores de prolactina inferiores a 7,72. Não existem publicações que relacionem a fadiga descrita na artrite reumatoide com as concentrações séricas de prolactina. Há estudos destacando a hipoatividade do sistema dopaminérgico associado a presença de fadiga em pacientes expostos a estimulação imune crônica <sup>(167)</sup>. Entretanto, essas alterações identificadas no funcionamento da dopamina foram demonstradas em alguns gânglios basais específicos, não sendo possível atribuir efeito semelhante aos núcleos hipotalâmicos em especial a via dos neurônios TIDA. Caso comprovado o comprometimento da via dopaminérgica dos neurônios TIDA para justificar piores escores de fadiga nos pacientes com níveis séricos de prolactina menos supressos, o esperado seria que esses pacientes apresentassem concentrações de dopamina suficientemente elevadas para agir em receptores dopaminérgicos diversos aos receptores D2R.

Estudos em pacientes com fadiga de outras populações não AR, com destaque para o grupo com síndrome de fadiga crônica, relacionam a presença dessa queixa a disfunção no eixo HHA, onde há uma atenuação nas alterações diurnas do cortisol, e não na produção total de cortisol <sup>(168; 252)</sup>. Resultados de melhora da queixa de fadiga em pacientes com insuficiência adrenal, onde a queixa de fadiga é frequente, quando em uso de reposição com uma apresentação de hidrocortisona de liberação prolongada que fornece um perfil mais próximo ao fisiológico na reposição do cortisol, reforçam esse achado <sup>(253)</sup>.

No grupo avaliado, a maioria das pacientes que faziam uso de corticoide estavam distribuídas nos estratos de maiores quartis de prolactina. Considerando o fato descrito anteriormente de um grupo de pacientes com AR em que foi identificado diagnóstico de insuficiência adrenal em 48% dos pacientes que estavam em uso de prednisolona 5mg/dia por pelo menos 6 meses <sup>(227)</sup>, não é possível excluir a presença de um percentual considerável de pacientes com IA entre o grupo de mulheres que no estudo estavam em uso de corticoide. A presença de uma disfunção do eixo HHA nesse grupo do quartil mais alto de prolactina favorece os piores escores de fadiga nesse subgrupo.

Assim, uma provável alteração nas vias dopaminérgicas resultando em valores mais elevados de prolactinemia somado a maior probabilidade de atenuação nas alterações diurnas de cortisol encontradas no grupo de pacientes com maiores quartis de prolactina, favorece a ausência de fadiga no subgrupo de menor quartil de prolactina.

Para finalizar foi avaliado a presença de possíveis alterações relacionadas ao eixo gonadal das pacientes da amostra selecionada. Ao analisar as características do eixo gonadotrófico das pacientes não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2. Entretanto, como trata-se de um estudo transversal, há limitações que não permitem inferir associações do estado inflamatório à época da pesquisa com dados progressos relativos à história menstrual e gestacional. Destaca-se apenas um percentual ligeiramente maior de pacientes pós-menopáusicas no grupo remissão/baixa atividade. Observação já era esperada considerando que o grupo de pacientes em remissão/baixa atividade é composto por pacientes mais idosas.

A idade da menarca apresentada na amostra em geral foi ligeiramente superior à idade média encontrada num estudo de 2019 com a população brasileira, o ERICA (Estudo de riscos cardiovasculares em adolescentes), que encontrou uma idade média de menarca de 11,71 anos <sup>(254)</sup>. No entanto, considerando a tendência secular de redução da idade da menarca, é esperado encontrar entre as pacientes do estudo ERICA, que eram mais jovens que a amostra estudada, idade de menarca realmente menor. Analisando a idade da menarca numa população com AR, encontramos valores mais próximos dos valores de idade média de menarca identificados na

amostra estudada (13,9 x 13,5) <sup>(255)</sup>. Nesse último estudo, foi comparado a idade da menarca das pacientes com AR com suas irmãs, sendo identificado apenas nos pares (paciente + irmã) com HLA não idênticos diferença significativa, tendo as mulheres com AR uma maior idade de menarca que suas irmãs sem AR. Ainda que os dados encontrados sejam sugestivos de que um maior tempo de exposição estrogênica, favorecido por uma menarca mais precoce proteja as pacientes do surgimento de artrite reumatoide, esses dados são contestados por outras publicações. Numa amostra de pacientes de origem europeia, não foi encontrado evidência que apoiasse uma associação causal entre fatores reprodutivos, dentre eles não só a idade da menarca mas também a idade da menopausa e a idade do primeiro filho, com a predisposição a desenvolver AR <sup>(256)</sup>.

O grupo de pacientes remissão/baixa atividade apresentou mediana superior de tempo entre menarca e diagnóstico de AR, sugerindo maior tempo de exposição prévia aos hormônios sexuais. O estrogênio tem efeito bimodal nas respostas inflamatórias, dependendo do envolvimento celular predominante (células B ou T), do órgão alvo, do status reprodutivo da mulher, da concentração de estrógeno, da expressão das isoformas do receptor estrogênico, do microambiente celular e do metabolismo intracelular dos estrógenos. Durante o menacme a elevação de estradiol no período periovulatório e gestacional age suprimindo as vias inflamatórias relacionadas a imunidade celular (associada a artrite) e favorece a imunidade humoral mediada por células B, podendo, portanto, agir como fator de proteção para AR durante os anos iniciais da vida reprodutiva <sup>(257)</sup>.

Por outro lado, na AR estabelecida, há uma densidade aumentada de células que expressam o receptor estrogênico subtipo ER $\beta$  em relação a células ER $\alpha$  + no tecido sinovial, o que favorece a apoptose celular. As condições inflamatórias que geralmente são acompanhadas de hipóxia e estresse oxidativo, apresentam expressão de receptores estrogênicos semelhantes. Além disso, nas fases mais tardias da vida reprodutiva o efeito de inibição das vias pró-inflamatórias mediadas por células T perde a importância, aumentando a taxa de incidência de fenômenos autoimunes relativos à imunidade celular nessa fase da vida <sup>(258)</sup>.

O uso de anticoncepcional oral (ACO), foi mais frequente em pacientes do grupo remissão/baixa atividade. Achados de estudos prévios sugerem que o uso dos

ACOs diminuía o risco de desenvolver artrite reumatoide <sup>(259)</sup>, e ainda podia melhorar a atividade e a gravidade da artrite reumatoide em mulheres em idade reprodutiva <sup>(259; 260)</sup>. No entanto, os dados de estudos de meta-análise e revisão sistemática não evidenciaram um efeito protetor dos anticoncepcionais orais sobre o risco de desenvolvimento de AR <sup>(260; 261)</sup>. Por sua vez, o uso terapia reposição hormonal (TRH) em mulheres na pós menopausa apresentou uma associação com o risco de incidência de AR soropositiva numa coorte de pacientes da Coreia do Sul <sup>(262)</sup>, ainda que estudos anteriores em mulheres na pós menopausa com AR em TRH tenham encontrado que o uso de estrógeno nessas mulheres significativamente favoreceu funções efetoras anti-inflamatórias <sup>(263)</sup>. No entanto, acredita-se que a pequena mudança promovida nas concentrações de estrogênio e progesterona com ACO ou TRH não seja suficiente para aumentar ou diminuir o risco de alguma doença imunomediada em progressão <sup>(257)</sup>.

A idade média da menopausa encontrada foi semelhante entre os grupos e próxima à encontrada em estudos com outras populações de mulheres saudáveis de países da América Latina (46,2 x 48,11) <sup>(264)</sup>, porém inferior à idade média de uma amostra saudável multiétnica de mulheres de meia idade dos Estados Unidos (46,2 x 51,4) <sup>(265)</sup>, e ainda de um estudo com população brasileira sem AR (46,2 x 51,2) <sup>(266)</sup>. Comparando a uma população de mulheres com AR, a idade média encontrada se aproxima dos dados encontrados na coorte canadense CATCH (do inglês *Canadian Early Arthritis Cohort*) (46,2 x 49,4) <sup>(267)</sup>, e apresenta-se inferior aos resultados de uma coorte mulheres sul coreanas (46,2 x 50) <sup>(263)</sup>. Destacando que os estudos citados que trouxeram valores maiores de idade média de menopausa eram de anos anteriores, e considerando a tendência secular de aumento de idade de menopausa <sup>(268)</sup> é possível considerar que a idade de menopausa encontrada nas pacientes com AR realmente tem ocorrido mais precocemente.

Não foi possível avaliar se a idade da menopausa teve influência no início da AR, visto que a maioria das pacientes do estudo teve diagnóstico de AR durante menacme. Apesar das controvérsias que relacionam menopausa precoce com o risco de AR <sup>(263; 267)</sup>, como referido anteriormente, dados publicados mais recentemente não associam idade da menopausa com o risco de desenvolver AR <sup>(256)</sup>. No entanto, é possível a associação inversa, ou seja, que o estado inflamatório e o tratamento da

AR tenha efeito na resposta gonadal. Sabe-se que citocinas estão envolvidas tanto na inibição como na estimulação da responsividade folicular gonadotrófica, tendo sido identificado, por exemplo, uma correlação positiva entre a PCR e a quimiocina pró-inflamatória CXCL-16 com resistência à ação do citrato de clomifeno, usado para induzir a ovulação em mulheres com síndrome ovários policísticos<sup>(269)</sup>. Em pacientes com AR já foi identificado a expressão da mesma quimiocina CXCL-16 na membrana sinovial favorecendo o acúmulo e estímulo de células T<sup>(270)</sup>.

Além disso, não é possível excluir a participação de envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na AR, favorecendo o hipogonadismo. Em população masculina com AR, publicações sugerem um comprometimento central no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal resultando em hipogonadismo. Nessa população específica, os pesquisadores incluíram pacientes em uso de baixas doses de glicocorticoide, fazendo os autores justificarem que isso foi suficiente para excluir a interferência dessas medicações nos resultados encontrados<sup>(271)</sup>.

O uso abusivo de glicocorticoide é uma causa de hipogonadismo masculino, havendo um risco até 4 vezes maior de hipogonadismo masculino em pacientes que estejam em uso de glicocorticoide quando comparado com pacientes que nunca fizeram uso dessa classe de drogas, sendo que entre os glicocorticoides, a dexametasona oral resulta em hipogonadismo em doses cumulativas menores<sup>(272)</sup>. Receptores de glicocorticoides são encontrados no hipotálamo, e é possível que a terapia a longo prazo com glicocorticoides exógenos promova alterações indesejadas na pulsatilidade dos neurônios produtores GnRH, independente do sexo<sup>(273)</sup>. Porém, os estudos limitam-se à investigação do efeito dos glicocorticóides no hipogonadismo masculino, não sendo possível portanto atribuir efeito semelhante à população feminina.

Um percentual próximo a 13% da amostra teve menopausa antes dos 40 anos, não havendo diferença significativa entre os grupos referentes à atividade inflamatória. A prevalência é superior a encontrada em coortes populacionais que não possuem artrite reumatoide. Os dados, por exemplo, de uma coorte americana da *National Health and Nutrition Examination Survey*, trazem uma prevalência de 1,7% de menopausa prematura na população dos EUA enquanto que de acordo com dados de uma coorte coreana, Korea NHANES<sup>(274)</sup>, a prevalência identificada foi de 2,8%

<sup>(275)</sup>. Ao comparar o percentual encontrado com uma população de mulheres com AR de uma coorte canadense, encontramos uma pequena diferença de prevalência (12,5% x 17%), no entanto no estudo canadense foi considerado limite de idade menor que 45 anos para definição de menopausa prematura, englobando, portanto, um maior número de pacientes <sup>(267)</sup>. Insuficiência ovariana primária de etiologia autoimune pode estar associada a outras desordens autoimunes <sup>(276)</sup> incluindo a artrite reumatoide <sup>(277)</sup>. Um estudo que avaliou pacientes com falência ovariana prematura (menopausa antes dos 40 anos), não identificou títulos aumentados de fator reumatoide e FAN, sendo observado um aumento nessas pacientes dos títulos de anti-proteinase 3 (anti-PR3) que está relacionado a granulomatose com poliangeíte e anticorpos para Jo-1, que estão associados a polimiosite e dermatomiosite <sup>(278)</sup>.

Ainda que exista uma chance de coexistência de uma ooforite de etiologia autoimune a doença reumatoide, é possível que assim como comentado anteriormente, a ação de citocinas inflamatórias associada a efeitos gonadais ou centrais juntamente com a ação dos glicocorticóides comumente prescritos para esse grupo de pacientes possa também ter papel na determinação de uma idade de menopausa mais precoce.

Como já comentado previamente, a maioria das pacientes do estudo teve diagnóstico de AR durante menacme, não permitindo, portanto, avaliar aspectos relativos a pacientes que tiveram menopausa precoce seguido de posterior diagnóstico de AR após os 45 anos. Existe uma publicação que associa esse cenário a um tipo mais brando de AR <sup>(279)</sup>. Esse achado contrasta com o efeito esperado da ação isolada do estrógeno na menopausa, onde as baixas concentrações de estradiol favorecem a redução da imunidade mediada por células B e uma mudança para um perfil pró-inflamatório mediado por células T especialmente importante nos anos iniciais da menopausa.

Em relação à história gestacional, a mediana de gestações da amostra total foi de 2, mas como a maioria das pacientes era múltipara e o número total de gestações em algumas mulheres superou os 10 eventos, a amostra alcançou uma média de 3,4 gestações por participante. Entre as nuligestas, apenas 1 investigava infertilidade. No último Censo brasileiro realizado em 2010 <sup>(280)</sup> a taxa de fecundidade média das brasileiras era de aproximadamente 1,9 filho por mulher, alcançando valores maiores



(3,09 filhos por mulher) entre as mulheres sem instrução ou com ensino fundamental incompleto.

A predominância de múltiparas na amostra, reforça a observação prévia de uma publicação em que a paridade aumentava o risco de AR anticorpos anti-CCP negativo em mulheres de 18 a 44 anos em comparação a mulheres nulíparas <sup>(281)</sup>, Não foi avaliado o intervalo entre a última gestação e o diagnóstico de AR e nem a idade a primeira gestação, ainda que pareça existir um risco aumentado de AR no período dentro de um ano do pós-parto e um maior risco também entre as mulheres que tiveram seu primeiro filho em idades mais jovens <sup>(281)</sup>. No entanto uma metanálise realizada posteriormente à publicação citada, trouxe resultados diferentes, indicando que a paridade estava relacionada à redução no risco de AR, sendo a redução máxima alcançada quando eram registrados 2 filhos vivos <sup>(282)</sup>.

Os abortamentos ocorreram em 20,8% das pacientes, não ultrapassando o percentual descrito numa coorte iraniana de mulheres de 35 a 65 anos, representativa da população em geral que alcançou 25,7% <sup>(283)</sup>. Do total de gestações, o percentual identificado de abortamentos (8,57%) encontra-se próximo ao identificado em uma coorte chinesa não AR (7,9%) <sup>(284)</sup>, e é inferior aos 14% identificado em uma publicação brasileira de mulheres entrevistadas por uma Pesquisa Nacional em 1996 <sup>(285)</sup>, e aos 17,3% descrito em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide <sup>(286)</sup>. Em geral as publicações trazem percentuais de abortamento na população em geral oscilando entre 8 a 20% das gestações clinicamente reconhecidas na população em geral <sup>(283; 287)</sup>. Considerando mais de 2 perdas gestacionais, identificamos um percentual de 5,6% das mulheres da amostra nessa condição. O percentual encontrado está próximo ao estimado numa publicação de 2012 do Comitê Prático da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva <sup>(288)</sup> que refere que menos de 5% das mulheres em geral apresentarão 2 perdas fetais consecutivas ao longo da vida.

Ainda que o estado inflamatório e o tratamento da AR possam ter efeitos negativos na resposta gonadal conforme descrito previamente, não foi identificado comprometimento nas características reprodutivas na amostra no que tange à paridade e percentual de perdas gestacionais, aspecto também destacado em publicação prévia em pacientes com AR <sup>(286)</sup>. No entanto, como a maioria das pacientes da amostra já haviam completado sua prole antes do diagnóstico de AR, a

avaliação do comprometimento gonadal pela ação de citocinas inflamatórias fica prejudicada.

Não foi avaliado se as pacientes com antecedentes de perdas gestacionais tinham achados sugestivos de doença mais grave como a presença de erosões, por exemplo. Já foi pesquisado, se na evolução da AR há diferença na gravidade da doença por paridade pré diagnóstico conforme predisposição definida pelo genótipo HLA, tendo sido observado que entre as mulheres não predispostas a AR, aquelas que tiveram apenas nascidos vivos tiveram menor risco de progressão para AR grave <sup>(289)</sup>.

Entre as intercorrências registradas, houve registro de apenas 6,8% de parto prematuro na amostra, um percentual inferior ao estimado na população brasileira em geral que é de 12% <sup>(290)</sup>. Considerando apenas as gestações na vigência de AR, houve 1 parto prematuro, porém, a amostra é muito pequena para permitir qualquer conclusão. É esperado um aumento de risco de parto prematuro nessa população de pacientes <sup>(291)</sup>, inclusive em pacientes numa fase pré clínica da AR <sup>(292)</sup>. Informações sobre atividade da doença e uso de medicamentos durante a gestação não foram avaliados, mas sabe-se que esses fatores podem ter associação com esse desfecho. Entre os medicamentos o corticoide é fortemente associado a parto prematuro tanto na artrite reumatoide quanto na artrite juvenil idiopática <sup>(291)</sup>.

A pré-eclâmpsia aparece como uma das intercorrências mais prevalentes no grupo estudado, sendo diagnosticada em 1,6% de todas as gestações reconhecidas. O achado está de acordo com o observado globalmente, onde a pré-eclâmpsia é identificada em 1 a 8% de todas as gestações <sup>(293)</sup>.

Os bebês que apresentaram alguma má formação tiveram os partos prévios ao diagnóstico de AR, não sendo, portanto, esses eventos associados ao uso de medicamentos sabidamente teratogênicos utilizados no tratamento da Artrite reumatoide, como o metotrexato <sup>(294)</sup>.

## 6. CONCLUSÕES

A hiperprolactinemia foi mais frequente em pacientes do sexo feminino com Artrite Reumatoide do que na população geral. No presente estudo, os valores de prolactina foram discretamente elevados. As concentrações de prolactina não se correlacionaram com os escores de atividade inflamatória da doença e com a rigidez matinal. Todavia, as pacientes que apresentaram concentrações de prolactina  $< 7,72$  ng/ml, apresentaram predominância de ausência de fadiga, em comparação com pacientes com concentrações de prolactina mais elevadas. Nesse mesmo subgrupo foi identificado menor frequência de uso de corticoide, fato que sugere que o comprometimento do eixo corticotrófico pode influenciar a presença de fadiga nas pacientes.

No presente estudo, as pacientes receberam o diagnóstico de Artrite Reumatoide predominantemente após os 30 anos, e apenas 15% foram diagnosticadas após os 60 anos. A mediana de duração da doença foi de 9 anos, a maioria das pacientes apresentou comprometimento funcional leve com baixo percentual de pacientes com erosões ósseas identificadas por exames de imagem.

A amostra, diferentemente de outras coortes, encontrava-se predominantemente em remissão clínica ou com baixos escores de atividade de doença, com um percentual baixo de pacientes referindo rigidez matinal e apresentando menor mediana de escores de fadiga.

A frequência de obesidade encontrada na amostra foi semelhante à descrita na população feminina brasileira em geral, com uma tendência a maior frequência de obesidade nas pacientes com piores escores de atividade inflamatória. A avaliação do perfil lipídico foi compatível com bom controle metabólico, no entanto era alto o percentual de pacientes que faziam uso de estatina em relação à população em geral.

A frequência de diabetes nas pacientes com AR foi maior que na população em geral, e a presença de disglucemia foi maior nas pacientes mais idosas, grupo que se encontrava predominantemente em remissão/ baixa atividade da doença. Nosso estudo sugere que a hiperprolactinemia pode ser um fator protetor para a regulação da glicemia, e concentrações de prolactina no quartil mais elevado da normalidade

alcançaram o melhor desfecho glicêmico. Esse achado corrobora resultados semelhantes de publicações prévias, destacando o papel da prolactina no metabolismo da glicose.

A maioria das pacientes da nossa amostra recebeu o diagnóstico de Artrite Reumatoide durante o menacme, e a maior parte delas já havia encerrado sua prole antes das manifestações da doença. Não foi identificado comprometimento da paridade ou aumento de perdas gestacionais e/ou prematuridade. Houve predominância de multiparidade, e a média de gestação por participante foi próxima à média encontrada na população brasileira com menor grau de instrução.

A menopausa ocorreu mais precocemente no grupo de pacientes com artrite reumatoide, com frequência menopausa antes dos 40 anos, bem superior ao encontrado em coortes de pacientes sem AR. Estudos prévios sugerem a ação de citocinas inflamatórias promovendo efeitos gonadais ou centrais juntamente com a ação dos glicocorticóides comumente prescritos para tratamento da artrite favorecendo a interrupção dos ciclos reprodutivos mais precocemente. Existe descrição de aumento da taxa de incidência de fenômenos autoimunes relacionados à imunidade celular nas fases mais tardias da vida reprodutiva, associadas às concentrações de estrógeno no período.

O estudo apresenta algumas limitações. Por tratar-se de um estudo transversal, não é possível determinar causalidade entre as observações descritas. Apesar das limitações, o estudo ressalta a percepção das inter-relações entre o sistema neuroendócrino e imunológico na artrite reumatoide. Os eixos hipotálamo-hipofisários, incluindo as relações da prolactina com os tecidos adiposo, ósseo, pâncreas, adrenais e gônadas sofrem ação das citocinas inflamatórias, mas também promovem alterações imunomodulatórias que se refletem nas manifestações clínicas e laboratoriais das pacientes com artrite reumatoide.

É importante ampliar os estudos nos grupos de pacientes com doença imunomediada com a finalidade de entender melhor os mecanismos fisiopatológicos de ação hormonal central e periférica que possam ter impacto na evolução das doenças reumáticas, podendo inclusive propiciar novos alvos terapêuticos.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.OWERBACH, D. et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science, American Association for the Advancement of Science (AAAS)*. 1981; 212(4496): 815-816. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7221563>.
- 2.HERLANT, M. The Cells of the Adenohypophysis and Their Functional Significance. *International Review Of Cytology, Elsevier*. 1964; 17(1): 299-382.
- 3.BEN-JONATHAN. Dopamina: Um hormônio inibidor de prolactina. *Oxford Academic, Comentários Endócrinos*. 1985; 6(4): 564-589.
- 4.GOMEZ, E.; TURNER, C. Hypophysectomy and Replacement Therapy in Relation to the Growth and Secretory Activity of the Mammary Gland. *Tese , University Of Missouri, Columbia*. 1937; 1-72.
- 5.FREEMAN, M. et al. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews*. 2000; 80(4): 1523-1631. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>.
- 6.ORBACH Y, SHOENFELD BCD. Hyperprolactinemia and autoimmune. *Avaliações de autoimunidade*, 2007; 6(8): 537-542. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.10.005>.
- 7.MACOTELO, et al. Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16 kDa prolactin. *J Cell Sci*. 2006; 119(9): 1790–1800. <https://doi.org/10.1242/jcs.02887>.
- 8.REUWER, et al. Functional consequences of prolactin signalling in endothelial cells: a potential link with angiogenesis in pathophysiology? 2012; 16(9): 2035-2048. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01499.x>.
- 9.SALEEM M, MARTIN H, COATE P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Ver*. 2018; 1(39): 3-16.
- 10.LIPPI G, PLEBANI M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016; 54(4): 519-522. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1283>
- 11.BELL, et al. Um método de cromatografia líquida de alta pressão para separação de formas de prolactina. *International Journal of Laboratory Medicine*. 2012; 49(3): 285-288. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011209>.
- 12.OLUKOGA A, KANE J. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clinical Endocrinology*. 1999; 51(1): 119-126. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00757.x>

13. REDELMAN, et al. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cellular Immunology*. 2008; 252(1-2): 111-121  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.12.003>
14. CLEVINGER, et al. Prolactin Receptor Signal Transduction. *Prolactin*. Springer US. 2001 [S.L.], p. 355-379, 2001. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-1683-5\\_18](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-1683-5_18).
15. ABBAS A, et al. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015; 8: 1259.
16. GOFFIN V, KELLY P. The Prolactin/Growth Hormone Receptor Family: Structure/Function Relationships. *Journal Of Mammary Gland Biology And Neoplasia*, Springer Science and Business Media LLC. 1997; 2(1): 7-17.  
<http://dx.doi.org/10.1023/a:1026313211704>.
17. BOLE-FEYSOT et al. Prolactin (PRL) and Its Receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prl receptor knockout mice. *Endocrine Reviews*, The Endocrine Society. 1998; 19(3): 225-268.  
<http://dx.doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>.
18. GRATAN D. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamoprolactin axis. *Journal Of Endocrinology*, Bioscientifica. 2015; 226(2): 101-122.  
<http://dx.doi.org/10.1530/joe-15-0213>
19. VERA-LASTRA O, JARA L, ESPINOZA L. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, Elsevier BV. 2002; 1(6): 360-364.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972\(02\)00081-23](http://dx.doi.org/10.1016/s1568-9972(02)00081-23).
20. TALWALKER P, RATNER A, MEITES J. In vitro inhibition of pituitary prolactin synthesis and release by hypothalamic extract. *American Journal Of Physiology-Legacy Content*, American Physiological Society. 1963; 205(2): 213-218.  
<http://dx.doi.org/10.1152/ajplegacy.1963.205.2.21>.
21. BEN-JONATHAN N; HNASKO R. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocrine Reviews*. The Endocrine Society. 2001; 22(6): 724-763.  
<http://dx.doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451>.
22. SENGUPTA A, SARKAR D. Estrogen inhibits D2S receptor-regulated Gi3 and Gs protein interactions to stimulate prolactin production and cell proliferation in lactotropic cells. *Journal Of Endocrinology*. Bioscientifica. 2012; 214(1): 67-78.  
<http://dx.doi.org/10.1530/joe-12-0125>
23. CHRISTENSEN H, et al. Estrogen regulation of the dopamine-activated GIRK channel in pituitary lactotrophs: implications for regulation of prolactin release during the estrous cycle. *American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology*. American Physiological Society. 2011; 301(3): 746-756. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00138.2011>.

24. BEAULIEU J, GAINETDINOV R. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). 2011; 63(1): 182-217. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.110.002642>.
25. CAPELLINO S. Dopaminergic Agents in Rheumatoid Arthritis. *Journal Of Neuroimmune Pharmacology*, Springer Science and Business Media LLC. 2019; 15(1): 48-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-019-09850-5>
26. CHANG A, SHIN S. Dopamine agonists both stimulate and inhibit prolactin release in GH4ZR7 cells. *European Journal Of Endocrinology*, Bioscientifica. 1999; 387-395. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1410387>.
27. RUBÍ, Blanca; MAECHLER, Pierre. Minireview: new roles for peripheral dopamine on metabolic control and tumor growth. *Endocrinology*, [S.L.], v. 151, n. 12, p. 5570-5581, dez. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2010-0745>.
28. MIKULAK J, et al. Dopamine Inhibits the Effector Functions of Activated NK Cells via the Upregulation of the D5 Receptor. *The Journal Of Immunology*, The American Association of Immunologists. 2014; 193(6): 2792-2800. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1401114>.
29. HÖKFELT T, FUXE K. Effects of Prolactin and Ergot Alkaloids on the TuberoInfundibular Dopamine (DA) Neurons. *Neuroendocrinology*, Karger AG. 1972; 9(2): 100-122, 1972. <http://dx.doi.org/10.1159/000122042>.
30. GRATAN D, et al. Pregnancy-Induced Adaptation in the Neuroendocrine Control of Prolactin Secretion. *Journal Of Neuroendocrinology*, Wiley. 2008; 20(4): 497-507. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01661.x>.
31. ANDERSON G, et al. Suppression of Prolactin-Induced Signal Transducer and Activator of Transcription 5b Signaling and Induction of Suppressors of Cytokine Signaling Messenger Ribonucleic Acid in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of the Rat during Late Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*, The Endocrine Society. 2005; 147(10): 4996- 5005. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-0755>.
32. SELMANOFF M, WISE P. Decreased dopamine turnover in the median eminence in response to suckling in the lactating rat. *Brain Research*, Elsevier BV. 1981; 212(1): 101-11. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90036-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(81)90036-6).
33. LIEBERMAN M, et al. The role of estrogen in the differentiation of prolactin producing cells. *Journal Of Steroid Biochemistry*, Elsevier BV. 1983; 19(1): 275-281. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-4731\(83\)80037-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-4731(83)80037-5).
34. DEVITO W, et al. Estradiol increases prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid in selected brain regions in the hypophysectomized female rat. *Endocrinology*, The Endocrine Society. 1992; 131(5): 2154-2160. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.131.5.1425416>.

35. ANDERSON G, et al. Hypothalamic Prolactin Receptor Messenger Ribonucleic Acid Levels, Prolactin Signaling, and Hyperprolactinemic Inhibition of Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion Are Dependent on Estradiol. *Endocrinology, The Endocrine Society*. 2007; 149(4): 1562-1570. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-0867>.
36. LATORRE D, FALORNI A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics And Clinical Risk Management, New Zealand*, 2007; 3(5): 929-951.
37. MOGG R, SAMSON W. Interactions of Dopaminergic and Peptidergic Factors in the Control of Prolactin Release. *Endocrinology, The Endocrine Society*. 1990; 126(2): 728-735. <http://dx.doi.org/10.1210/endo-126-2-728>.
38. KANASAKI H, et al. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides, Elsevier BV*. 2015; 54(1): 73-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.npep.2015.08.001>.
39. EMILIANO A, FUDGE J. From Galactorrhea to Osteopenia: rethinking serotonin prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology, Springer Science and Business Media LLC*. 2004; 29(5): 833- 846. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300412>.
40. BRANDEBOURG T, HUGO E, BEN-JONATHAN N. Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions. *Diabetes, Obesity And Metabolism, Wiley*. 2007; 9(4): 464-476. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00671.x>.
41. GUALILLO O, et al. Prolactin Stimulates Leptin Secretion by Rat White Adipose Tissue<sup>1</sup>. *Endocrinology, The Endocrine Society*. 1999; 140(11): 5149- 5153. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.140.11.7147>.
42. NAEF L, WOODSIDE B. Prolactin/Leptin Interactions in the Control of Food Intake in Rats. *Endocrinology, The Endocrine Society*. 2007; 148(12): 5977-5983. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-0442>.
43. PARK S, et al. Central Prolactin Modulates Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Diabetic Rats. *Neuroendocrinology, Karger AG*. 2012; 95(4): 332-343. <http://dx.doi.org/10.1159/000336501>.
44. BOUCKENOOGHE T, et al. Adipose Tissue Macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: a role for prolactin in diabetes? *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Basis Of Disease, Elsevier BV*. 2014; 1842(4): 584-593. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.12.005>.
45. REUWER A, et al. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*, 2010; 208(2): 107-117. <http://dx.doi.org/10.1677/joe-10-0076>.
46. Feingold K, Brinton E, Grunfeld C. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. [Updated 2020 Mar 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A,



- et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409608>.
47. TOULIS K, et al. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clinical Endocrinology*, Wiley. 2017; 88(1): 71-76. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13498>.
48. PERIĆ B, et al. Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: could dhea-s and growth hormone be the missing link? *Endocrine Research*, Informa UK Limited. 2016; 41(3): 200-206. <http://dx.doi.org/10.3109/07435800.2015.1135444>.
49. PALA N, et al. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, Springer Science and Business Media LLC. 2015; 7(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-015-0094-4>.
50. AURIEMMA R, et al. Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*, Karger AG. 2013; 98(4): 299-310. <http://dx.doi.org/10.1159/000357810>.
51. BERINDER K, et al. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*, Springer Science and Business Media LLC. 2010; 14(3): 199-207. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-0277-9>.
52. CINCOTTA A, MEIER A. Bromocriptine (Ergoset) Reduces Body Weight and Improves Glucose Tolerance in Obese Subjects. *Diabetes Care*, American Diabetes Association. 1996; 19(6): 667-670. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.19.6.667>.
53. BORCHERDING D, et al. Dopamine Receptors in Human Adipocytes: expression and functions. *Plos One*, Public Library of Science (PLoS). 2011; 6(9): 1-10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025537>.
54. MUKHERJEE R, YUN J. Bromocriptine inhibits adipogenesis and lipogenesis by agonistic action on  $\alpha 2$ -adrenergic receptor in 3T3-L1 adipocyte cells. *Molecular Biology Reports*, Springer Science and Business Media LLC. 2012; 40(5): 3783-3792. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-012-2455-5>.
55. SORENSON R, BRELJE T. Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy:  $\beta$ -cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Hormone And Metabolic Research*, Georg Thieme Verlag KG. 1997; 29(06): 301-307. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979040>.
56. ATHANASOULIA-KASPAR A, et al. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocrine Connections*, Bioscientifica. 2018; 7(2): 88-94. <http://dx.doi.org/10.1530/ec18-003>.

57. WEINHAUS A, et al. Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*. 2007; 193(3): 367-381. <http://dx.doi.org/10.1677/joe-07-0043>.
58. USTIONE A, PISTON D, HARRIS P. Minireview: dopaminergic regulation of insulin secretion from the pancreatic islet. *Molecular Endocrinology, The Endocrine Society*. 2013. 27(8): 1198-1207. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1083>.
59. FARINO Z, et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Molecular Psychiatry, Springer Science and Business Media LLC*. 2019; 25(9): 2070-2085. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0344-6>.
60. ARREOLA R, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. *Journal Of Immunology Research, Hindawi Limited*. 2016; 1-31. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3160486>.
61. RUBÍ B, et al. Dopamine D2-like Receptors Are Expressed in Pancreatic Beta Cells and Mediate Inhibition of Insulin Secretion. *Journal Of Biological Chemistry, Elsevier BV*. 2005; 280(44): 36824-36832. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m50556020>.
62. SOWELL M, et al. Evaluation of Insulin Sensitivity in Healthy Volunteers Treated with Olanzapine, Risperidone, or Placebo: a prospective, randomized study using the two-step hyperinsulinemic, euglycemic clamp. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism, The Endocrine Society* 2003; 88(12): 5875-5880. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021884>.
63. GARCÍA-TORNADÚ I, et al. Disruption of the Dopamine D2 Receptor Impairs Insulin Secretion and Causes Glucose Intolerance. *Endocrinology, The Endocrine Society*. 2010; 151(4): 1441-1450. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-0996>.
64. KORNER J, et al. Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia. *Obesity Research, Wiley*. 2003; 11(2): 311-312. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2003.46>.
65. LAMOS E, LEVITT D, MUNIR K. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Primary Care Diabetes, Elsevier BV*. 2016; 10(1): 60-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2015.10.008>.
66. SANTOS-SILVA C, et al. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists. *Obesity, Wiley*. 2011; 19(4): 800-805. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.150>.
67. DEFRONZO R. Bromocriptine: a sympatholytic, d2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care, American Diabetes Association*. 2011; 34(4): 789-794. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0064>.

68. CIRESI A, et al. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clinical Endocrinology*, Wiley. 2013; 79(6): 845-852. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12204>.
69. GIBSON C, et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, Wiley. 2011; 14(4): 335-340. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01534.x>.
70. SCHMID C, BRÄNDLE M. The influences of hyperprolactinaemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, Wiley. 2006; 65(6): 827-828. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02656>.
71. SERRI O, et al. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, Wiley. 2006; 64(4): 366-370. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02469.x>.
72. BHATTACHARYA S, et al. The Interplay Between Pituitary Health and Diabetes Mellitus – The Need for ‘Hypophyseal-vigilance’. *European Endocrinology*, Touch Medical Media, Ltd. 2020; 16(1): 1-25. <http://dx.doi.org/10.17925/ee.2020.16.1.25>.
73. CASTRO L, et al. Association between variations of physiological prolactin serum levels and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [Elsevier BV. 2020; 166(108247). <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108247>.
74. DUNGAN H, et al. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*, The Endocrine Society. 2006; 147(3): 1154-1158. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-1282>.
75. KOKAY I, PETERSEN S, GRATTAN D. Identification of Prolactin-Sensitive GABA and Kisspeptin Neurons in Regions of the Rat Hypothalamus Involved in the Control of Fertility. *Endocrinology*, The Endocrine Society. 2010; 152(2): 526-535. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2010-0668>.
76. DELLA-MANNA T, et al. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. *Revista do Hospital das Clínicas, FapUNIFESP (SciELO)*. 2002; 57(2): 49-54. <http://dx.doi.org/10.1590/s0041-87812002000200001>.
77. KRYSIAK R, KOWALCZE K, OKOPIEŃ B. Sexual function and depressive symptoms in young women with hypoprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, Wiley. 2020; 93(4): 482-488. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14283>.

78. LOPEZ M, RODRIGUEZ J, ROBLES M. Physiological and Pathological Hyperprolactinemia: can we minimize errors in the clinical practice? *Prolactin*, InTech. 2013; 213-233. <http://dx.doi.org/10.5772/54758>.
79. FRASOR J, GIBORI G. Prolactin regulation of estrogen receptor expression. *Trends In Endocrinology And Metabolism*, Elsevier BV. 2003; 14(3): 118-123. [http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760\(03\)00030-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760(03)00030-4).
80. GROSDEMOUGE I, et al. Effects of deletion of the prolactin receptor on ovarian gene expression. *Reproductive Biology And Endocrinology*. Reproductive Biology And Endocrinology, Springer Science and Business Media LLC. 2003; 1(1): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-1-12>.
81. MARTEL C, et al. Effects of human chorionic gonadotropin (hCG) and prolactin (PRL) on 3 $\beta$ hydroxy-5-ene-steroid dehydrogenase/ $\Delta$ 5- $\Delta$ 4 isomerase (3 $\beta$ -HSD) expression and activity in the rat ovary. *Molecular And Cellular Endocrinology*, Elsevier BV. 1990; 72(2): 7-13. [http://dx.doi.org/10.1016/0303-7207\(90\)90107-j](http://dx.doi.org/10.1016/0303-7207(90)90107-j).
82. BORBA V, SHOENFELD Y. Prolactin, autoimmunity, and motherhood: when should women avoid breastfeeding?. *Clinical Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC. 2019; 38(5): 1263-1270. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-04415-y>.
83. BOUYOU-AKOTET M, et al. Depressed Natural Killer Cell Cytotoxicity against *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocytes during First Pregnancies. *Clinical Infectious Diseases*, Oxford University Press (OUP). 2004; 38(3): 342-347. <http://dx.doi.org/10.1086/380646>.
84. DOUCHI T, et al. A woman with isolated prolactin deficiency. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, Wiley. 2001; 80(4): 368-370. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.080004368.x>.
85. BALINT-PERIC L, PRELEVIC G. Changes in prolactin levels with the menopause: the effects of estrogen/androgen and calcitonin treatment. *Gynecological Endocrinology*, Informa UK Limited. 1997; 11(4): 275-280. <http://dx.doi.org/10.3109/09513599709152546>.
86. TIKK K, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Annals Of Oncology*, Elsevier BV. 2014; 25(7): 1422-1428. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu150>.
87. GEORGIPOULOS G, et al. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. *Journal Of Human Hypertension*, Springer Science and Business Media LLC. 2017; 31(8): 520-524. <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.15>.
88. SERIWATANACHAI D, KRISHNAMRA N, VAN LEEUWEN J, Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *Journal Of Cellular Biochemistry*, Wiley. 2009; 107(4): 677-685. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.22161>.

89. SERIWATANACHAI D, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*, Elsevier BV. 2008; 42(3): 535-546. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.008>.
90. BARBUTO J, et al. *Imunologia Básica para o Clínico*. In: VOLTARELLI, Júlio C, et al. *Imunologia Clínica na Prática Médica*. São Paulo: Atheneu, 2009. Cap. 1.
91. HIRAHARA K, NAKAYAMA T. CD4+T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the th1/th2 paradigm. *International Immunology*, Oxford University Press (OUP). 2016; 28(4): 163-171. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxw006>.
92. HÄGGQVIST B, HULTMAN P. Effects of deviating the Th2-response in murine mercury-induced autoimmunity towards a Th1-response. *Clinical & Experimental Immunology*, Wiley. 2003; 134(2): 202-209. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02303.x>.
93. BELLIS A, et al. *Prolactin and Autoimmunity*. Pituitary, Springer Science and Business Media LLC. 2005; 8(1): 25-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-005-5082-5>.
94. SHELLY S; BOAZ M, ORBACH H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, Elsevier BV. 2012; 11(1): 6-7 465-470. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.009>.
95. IGNACAK A, et al. Prolactin - not only lactotrophin a "new " view of the "old" hormone. *Journal Of Physiology And Pharmacology*. 2012; 435-443.
96. ERNERUDH J, et al. Immunomodulating Effects Depend on Prolactin Levels in Patients with Hyperprolactinemia. *Hormone And Metabolic Research*, Georg Thieme Verlag KG. 2020; 52(04): 228-235. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1126-4272>.
97. FOJTÍKOVÁ M, CERNÁ M, PAVELKA K. A review of the effects of prolactin hormone and cytokine on the development and pathogenesis of autoimmune diseases. *Vnitř Lek*, 2010; 56(5): 402-413.
98. BORBA V, ZANDMAN-GODDARD G, SHOENFELD Y. Prolactin and Autoimmunity. *Frontiers In Immunology*, Frontiers Media SA. 2018; 9(1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00073>.
99. ORBACH H, et al. *Prolactin and Autoimmunity*. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, Springer Science and Business Media LLC. 2011; 42(2): 189-198. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-011-8256-0>.
100. MIGNINI F, et al. Neuro-immune modulation of the thymus microenvironment (Review). *International Journal Of Molecular Medicine*, Spandidos Publications. 2014; 33(6): 1392-1400. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2014.1709>.

101. \_\_\_\_\_. Intrinsic innervation and dopaminergic markers after experimental denervation in rat thymus. *European Journal Of Histochemistry*, PAGEPress Publications. 2010; 54(2): 1-17. <http://dx.doi.org/10.4081/ejh.2010.e17>.
102. PRADO C, et al. Stimulation of Dopamine Receptor D5 Expressed on Dendritic Cells Potentiates Th17-Mediated Immunity. *The Journal Of Immunology*, The American Association of Immunologists. 2012; 188(7): 3062-3070. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1103096>.
103. MACKERN-OBERTI J, et al. Hormonal Modulation of Dendritic Cells Differentiation, Maturation and Function: implications for the initiation and progress of systemic autoimmunity. *Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis*, Springer Science and Business Media LLC. 2016; 65(2): 123-136. <http://dx.doi.org/10.1007/s00005-016-0418-6>.
104. MATERA L, et al. Individual and combined effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and prolactin on maturation of dendritic cells from blood monocytes under serum-free conditions. *Immunology*, Wiley. 2000; 100(1): 29-36. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00996.x>.
105. YANG L, et al. Prolactin modulates the functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells. *International Immunopharmacology*, Elsevier BV. 2006; 6(9): 1478-1486. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2006.05.001>.
106. PACHECO R, CONTRERAS F, ZOUALI M. The Dopaminergic System in Autoimmune Diseases. *Frontiers In Immunology*, Frontiers Media SA. 2014; 5(1): 1-18. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00117>.
107. NAKANO K, et al. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, Elsevier BV. 2008; 373(2): 286-291. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.012>.
108. CONTRERAS F, et al. Dopamine Receptor D3 Signaling on CD4+ T Cells Favors Th1- and Th17-Mediated Immunity. *The Journal Of Immunology*, The American Association of Immunologists. 2016; 196(10): 4143-4149. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1502420>.
109. LIU A, DING S. Anti-inflammatory Effects of Dopamine in Lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 Cells via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Annals Of Clinical & Laboratory Science*. California. 2016; 353-360.
110. MAVOUNGOU E, BOUYOU-AKOTET M, KREMSNER P. Effects of prolactin and cortisol on natural killer (NK) cell surface expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30). *Clinical And Experimental Immunology*, Wiley. 2005; 139(2): 287-296. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02686.x>.

111. CORREIA R. Qual o papel das células natural Killer na infecção por HIVSIDA. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmaceuticas, Centro de Ciências da Saude, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013; 1-93.
112. TRIGGIANESE P, et al. Prolactin and Natural Killer Cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *American Journal Of Reproductive Immunology*, Wiley. 2014; 73(1): 56-65. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12335>.
113. BERGQUISTJ, OHLSSON B, TARKOWSKI A. Nuclear Factor- $\kappa$ B is Involved in the Catecholaminergic Suppression of Immunocompetent Cells. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, Wiley. 2006; 917(1): 281-289. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05394.x>.
114. TRIPATHI A, SODHI A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. *International Immunology*, Oxford University Press (OUP). 2008; 20(3): 327-33. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxm145>.
115. \_\_\_\_\_. Prolactin and growth hormone induce differential cytokine and chemokine profile in murine peritoneal macrophages in vitro: involvement of p-38 map kinase, stat3 and nf-kb. *Cytokine*, Elsevier BV. 2008; 41(2): 162-173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2007.11.007>.
116. MATALKA Z. Prolactin enhances production of interferon- $\gamma$ , interleukin-12, and interleukin-10, but not of tumor necrosis factor- $\alpha$ , in a stimulus-specific manner. *Cytokine*, Elsevier BV. 2003; 21(4): 187-194. [http://dx.doi.org/10.1016/s1043-4666\(02\)00496-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1043-4666(02)00496-9).
117. SAHA S, et al. Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2009; 60(6): 1743-1752. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24500>.
118. GONZALEZ J, SAHA S, PEEVA E. Prolactin rescues and primes autoreactive B cells directly and indirectly through dendritic cells in B6.Sle3mice. *Clinical & Experimental Immunology*, Wiley. 2013; 172(2): 311-320. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12050>.
119. GIANNINI D, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(3): 387-397.
120. CROSS M, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2014; 73(7): 1316-1322. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627>.
121. ALETAHA D, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2010; 62(9): 2569-2581. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.

122. COJOCARU M, et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica: A Journal of Clinical Medicine*. Bucharest; 2010; 5(4): 286-291.
123. SMOLEN J, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, Springer Science and Business Media LLC. 2018; 4(1): 1-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.
124. FRANK-BERTONCELJ M, et al. Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. *Nature Communications*, Springer Science and Business Media LLC. 2017; 8(1): 1-14, 23. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14852>.
125. CHOY E, Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Oxford University Press (OUP). 2012; 51(5): 3-11. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes113>.
126. LU M, et al. Anti-citrullinated protein antibodies bind surface-expressed citrullinated Grp78 on monocyte/macrophages and stimulate tumor necrosis factor  $\alpha$  production. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2010; 62(5): 1213-1223. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27386>.
127. NYGAARD G, FIRESTEIN G. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nature Reviews Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC. 2020. 16(6): 316-333. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0413-5>.
128. PANAGOPOULOS P, LAMBROU G. Bone erosions in rheumatoid arthritis: recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. *Journal Of Musculoskeletal And Neuronal Interactions*. 2018; 304-319.
129. LLORENTE I, et al. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: dangerous liaisons. *Frontiers In Medicine*, Frontiers Media SA. 2020; 7(1): 1-11. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.601618>.
130. LAROSA I, et al. Defective glucose and lipid metabolism in rheumatoid arthritis is determined by chronic inflammation in metabolic tissues. *Journal Of Internal Medicine*, Wiley. 2018; 284(1): 61-77. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12743>.
131. URMAN A, et al. Nflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Scifed J Cardiol*. 2018; 3(2): 1-36, 31 out. 2018.
132. KIELY A, et al. Pro-inflammatory cytokines increase glucose, alanine and triacylglycerol utilization but inhibit insulin secretion in a clonal pancreatic  $\beta$ -cell line. *Journal Of Endocrinology*, Bioscientifica. 2007; 195(1): 113-123. <http://dx.doi.org/10.1677/joe-07-0306>
133. RAJPUT R, DANGI A, SINGH H. Prevalence of glucose intolerance in rheumatoid arthritis patients at a tertiary care centre in Haryana. *Diabetes &*



- Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, Elsevier BV. 2017; 11(1): 1013-1016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.032>
134. INGENNOLI F, CASTELLI R, GUALTIEROTTI R. Rheumatoid Factors: clinical applications. Disease Markers, Hindawi Limited. 2013; 35(1): 727-734. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726598>.
135. PREVOO M, et al. Modified disease activity scores that include twentyeight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism, Wiley. 1995; 38(1): 44-48. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
136. MEDEIROS M, et al. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. Revista Brasileira de Reumatologia, Springer Science and Business Media LLC. 2015; 55(6): 477-484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.005>.
137. PINHEIRO G. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide: por que e como empregá-los. Revista Brasileira de Reumatologia, Springer Science and Business Media LLC. 2007; 47(5): 362-365. <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042007000500011>.
138. CANHÃO H, et al. Common Evaluations of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Reach Discordant Classifications across Different Populations. Frontiers In Medicine, Frontiers Media SA. 2018; 5(1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00040>.
139. MASKA L, ANDERSON J, MICHAUD K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: health assessment questionnaire disability index (haq), modified health assessment questionnaire (mhaq), multidimensional health assessment questionnaire (mdhaq), health assessment. Arthritis Care & Research, Wiley. 2011; 63(11): 4-13. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20620>;
140. BIANCHI W, et al. Análise da associação da fadiga com variáveis clínicas e psicológicas em uma série de 371 pacientes brasileiros com artrite reumatoide. Revista Brasileira de Reumatologia, Springer Science and Business Media LLC. 54(3): 200-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.11.001>.
141. POLLARD L, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. Rheumatology, Oxford University Press (OUP). 2006; 45(7): 885-889. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei021>.
142. DINIZ L, et al. Mensuração da fadiga com múltiplos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatoide em fase inicial. Revista Brasileira de Reumatologia, Springer Science and Business Media LLC. 2017; 57(5): 431-437. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.04.004>.

143. SZADY P, BaCZYK G, KOZŁOWSKA K. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission. *Reumatologia/Rheumatology*, Termedia Sp. z.o.o. 2017; 2 (1): 65-72, 2017. <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2017.67600>.
144. GOES A, et al. Rheumatoid arthritis and sleep quality. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, Elsevier BV. 2017; 57(4): 294-298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.011>.
145. WESTHOVENS R, et al. Sleep Problems in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal Of Rheumatology*, The Journal of Rheumatology. 2013; 41(1): 31-40. 2013. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130430>.
146. SINGH J, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, Wiley. 2015; 68(1): 1-25. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22783>.
147. SMOLEN J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2020; 79(6): 685-699. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
148. MOTA L, et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, Springer Science and Business Media LLC. 2015; 55(6): 512-521. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.004>
149. RINCÓN I, et al. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, Wiley. 2014; 66(2): 264-272. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38210>.
150. ARVIDSON N, et al. The timing of glucocorticoid administration in rheumatoid arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 1997; 56(1): 27-31. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.1.27>.
151. EL-BARBARY A, et al. Effect of Atorvastatin on Inflammation and Modification of Vascular Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *The Journal Of Rheumatology*, The Journal of Rheumatology. 2010; 38(2): 229-2350. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100582>.
152. LI G, et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmunity Reviews*, Elsevier BV. 2018; 17(3): 215-225. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.013>.
153. SOULAIPOPOULOS S, et al. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers In Medicine*, Frontiers Media SA. 2018; 5 (1): 1-10. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00024>.

154. CREPALDI G, et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Plos One, Public Library of Science (PLoS)*. 2016; 11(1): 0146991. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146991>.
155. ROBERTSON J, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nature Reviews Rheumatology, Springer Science and Business Media LLC*. 2013; 9(9): 513-523. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.91>.
156. KANIK K, et al. *Rheumatic Disease Clinics Of North America, Elsevier BV*. 2000; 26(4): 805-823. [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).
157. TANG M, et al. Insight into the Endocrine System and the Immune System: a review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Frontiers In Immunology Frontiers Media SA*. 2017; 8(1): 1-6.
158. JORGENSEN C, et al. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases, BMJ*. 1996; 55(2): 94-98. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.55.2.94>.
159. WU Q, et al. Circulating levels of prolactin are elevated in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Postgraduate Medicine, Informa UK Limited* 2018. 131(2): 156-162. <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2019.1559430>.
160. TANG C, et al. Prolactin increases tumor necrosis factor alpha expression in peripheral CD14 monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Cellular Immunology, Elsevier BV*. 2014; 290(1): 164-168. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.06.005>.
161. MOBINI M, et al. The effect of cabergoline on clinical and laboratory findings in active rheumatoid arthritis. *Iran Red Crescent Med J*. 2011; 749-750.
162. GIBBS J, RAY D. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy, Springer Science and Business Media LLC*. 2013; 15(1): 205. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4146>.
163. BUTTGEREIT F, et al. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology, Springer Science and Business Media LLC*. 2015; 11(6): 349-356. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.31>.
164. DIMITROV S, et al. A regulatory role of prolactin, growth hormone, and corticosteroids for human T-cell production of cytokines. *Brain, Behavior, And Immunity, Elsevier BV*. 2004; 18(4): 368-374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2003.09.014>.
165. DRUCE K, BASU N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology, Oxford University Press (OUP)*. 2019; 58(5): 29-34. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez346>.

166. ROERINK M, et al. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. *Journal Of Neuroinflammation*, Springer Science and Business Media LLC. 2017; 14(1): 1-21. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0796-7>.
167. MILLER A, et al. Decreased Basal Ganglia Activation in Subjects with Chronic Fatigue Syndrome: association with symptoms of fatigue. *Plos One*, Public Library of Science (PLoS). 2014; 9(5): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.009815>.
168. POWELL D, et al. Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, Elsevier BV. 2013; 38(11): 2405-2422. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.004>.
169. FERNÁNDEZ A, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *Bmc Psychiatry*, Springer Science and Business Media LLC. 2009; 9(1): 1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-9-s1>
170. HARLOW B, et al. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *The American Journal Of Medicine*, Elsevier BV. 1998; 105(3): 94-99. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00173-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00173-9).
171. LANDIS C, et al. Decreased Nocturnal Levels of Prolactin and Growth Hormone in Women with Fibromyalgia<sup>1</sup>. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, The Endocrine Society. 2001; 86(4): 1672-1678. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.4.7427>.
172. WEAVER S, et al. Sex Differences in Plasma Prolactin Response to Tryptophan in Chronic Fatigue Syndrome Patients With and Without Comorbid Fibromyalgia. *Journal Of Women'S Health*, Mary Ann Liebert Inc. 2010; 19(5): 951-958. <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2009.1697>.
173. BRUCE B, FRIES J. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health And Quality Of Life Outcomes*, Springer Science and Business Media LLC. 2003; 1(1): 1-20. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-20>.
174. SILVAGNI E, et al. One year in review 2020: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical And Experimental Rheumatology*, 2020; 2(38): 181- 194.
175. KARVOUNARIS S, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2006; 66(1): 28-33. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.05348>.
176. CHUNG C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis.

- Atherosclerosis, Elsevier BV. 2008; 196(2): 756-763. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004>.
177. TANAKA Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: an overview. *Journal Of Clinical Medicine*, MDPI AG. 2021; 10(6): 1241. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10061241>.
178. FENG X, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: an updated dose-response meta-analysis. *Biomed Research International*, Hindawi Limited. 2019; 1(1): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3579081>.
179. QIN B, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2015; 17(1): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>.
180. HELLER H, et al. High Remission Rates in a Brazilian Cohort of Initial Rheumatoid Arthritis after 15 Years of Follow-Up. *Open Journal Of Rheumatology And Autoimmune Diseases*, Scientific Research Publishing, Inc. 2021; 11(02): 53-63. <http://dx.doi.org/10.4236/ojra.2021.112007>.
181. MYASOEDOVA E, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? results from olmsted county, minnesota, 1955-2007. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2010; 62(6): 1576-1582. <http://dx.doi.org/10.1002/art.27425>.
182. SANTO R, et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Clinical Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC. 2020; 39(12): 3603-3613. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05119-y>.
183. BILGE N, et al. The assessment of sleep quality in rheumatoid arthritis patients. *Biomedical Research*. 2017; 410-413.
184. CASTELAR-PINHEIRO G, et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in brazil. *Advances In Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC. 2018; 58(1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-018-0017-9>.
185. KATO E, et al. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *International Journal Of Rheumatic Diseases*, Wiley. 2017; 20(7): 839-845. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12998>.
186. RASCH E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2003; 48(4): 917-926. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10897>.
187. YAZICI Y, PAGET S. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics Of North America*, Elsevier BV. 2000; 26(3): 517-526. [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70154-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70154-x).

188. TAN T, et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *International Journal Of Rheumatic Diseases*, Wiley. 2016; 20(6): 737-745. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12861>.
189. KE Y, et al. Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: does the age of onset matter? a comparative study from a single center in china. *Rheumatology And Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2020; 8(1): 243-254. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-020-00267-8>.
190. EL-LABBAN A, et al. Pattern of Young and Old Onset Rheumatoid Arthritis (YORA and EORA) among a Group of Egyptian Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, SAGE Publications. 2010; 3(1): 4935. <http://dx.doi.org/10.4137/cmamd.s4935>.
191. GUIMARÃES M, et al. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Advances In Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC 2019; 59(1): 1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0089-1>.
192. FERREIRA A, SZWARCOWALD C, DAMACENA G. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da pesquisa nacional de saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, FapUNIFESP (SciELO). 2019; 22(1): 1-14. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190024>.
193. BRASIL. VIGITEL 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico: Estimativas sobre frequência e Distribuição socio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília. 2019.
194. VAN-STEENBERGEN H, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *Rmd Open*, BMJ. 2015; 1(1): 000041-000041. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000041>.
195. YAZICI Y, et al. Morning Stiffness in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Is Associated More Strongly with Functional Disability than with Joint Swelling and Erythrocyte Sedimentation Rate. *The Journal Of Rheumatology*. Canada, 2004; 1723-1726.
196. WENDT A, et al. Sleep disturbances and daytime fatigue: data from the brazilian national health survey, 2013. *Cadernos de Saúde Pública*, FapUNIFESP (SciELO). 2019; 35(3): 1-12. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00086918>.
197. BERTOLAZI A, et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*,

- FapUNIFESP (SciELO). 2009; 35(9): 877-883. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009000900009>.
198. ELAZEEM M, SALEM M. Can rheumatoid arthritis affect sleep in Egyptian patients? *The Egyptian Rheumatologist*, Elsevier BV. 2018; 40(1): 11-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2017.06.001>.
199. KHAN N, et al. Reevaluation of the Role of Duration of Morning Stiffness in the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity. *The Journal Of Rheumatology*, The Journal of Rheumatology. 2009; 36(11): 2435-2442. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.081175>.
200. VAN TUYL L, LEMS W, BOERS M. Measurement of stiffness in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission: a systematic review. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, Springer Science and Business Media LLC. 2014; 15(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-28>.
201. MOTA L, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2013; 53(2): 141.
202. SCHELLEKENS G, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2000; 43(1): 155-163. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:13.0.co;2-3](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:13.0.co;2-3).
203. RAZA K, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *The Journal Of Rheumatology*. 2005; 231-238.
204. ROMERO-ÁLVAREZ V, et al. Frequency of ANA/DFS70 in relatives of patients with rheumatoid arthritis compared to patients with rheumatoid arthritis and a healthy population, and its association with health status. *Reumatología Clínica (English Edition)*, Elsevier BV. 2021; 17(2): 67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2019.02.00>.
205. SOLOMON D, KAVANAUGH A, SCHUR P. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2002; 47(4): 434-444. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10561>.
206. NASCIMENTO R. Uso de estatinas nos sistemas públicos de saúde do Brasil e da Escócia: achados e implicações. Tese [Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica] UFMG, 2018
207. SEMB A, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2010; 69(11): 1996-2001. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126128>.
208. MONTECUCCO F, et al. Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human

- monocytes. *Rheumatology*, Oxford University Press (OUP). 2009; 48(3): 233-242. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken466>.
209. PEREIRA M, et al. Simvastatin inhibits cytokines in a dose response in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation Research*, Springer Science and Business Media LLC. 2014; 63(4): 309-315. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-013-0702-4>.
210. JONG H, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2011; 71(5): 648-654. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.155622>.
211. JONG H, et al. Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the clinical practice research datalink. *Plos One*, Public Library of Science (PLoS). 2018; 13(2): 0193297. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193297>.
212. STROHMAYER E, KRAKOFF L. Glucocorticoids and Cardiovascular Risk Factors. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, Elsevier BV. 2011; 40(2): 409-417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2011.01.011>.
213. FAZELI P, LEE H, STEINHAUSER M. Aging Is a Powerful Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus Independent of Body Mass Index. *Gerontology*, Karger AG. 2019; 66(2): 209-210. <http://dx.doi.org/10.1159/000501745>.
214. RUSCITTI P, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis. *Medicine*, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2017; 96(34): 7896. <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000007896>.
215. MALTA D, et al. Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, FapUNIFESP (SciELO). 2019; 22(2): 1-13. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720190005.supl.2>.
216. YOO W. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *The Journal Of Rheumatology*. 2004; 1746-1753.
217. MYASOEDOVA E, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2011; 70(3): 482-487. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135871>.
218. BAG-OZBEK A, GILES J. Inflammation, Adiposity, and Atherogenic Dyslipidemia in Rheumatoid Arthritis: is there a paradoxical relationship? *Current Allergy And Asthma Reports*, Springer Science and Business Media LLC. 2014; 15(2): 1-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0497-6>.



219. MAJUMDAR A, MANGAL N. Hyperprolactinemia. *Journal Of Human Reproductive Sciences, Medknow*. 2013. 6(3): 168. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.121400>.
220. ADACHI T, et al. Possible involvement of matrix metalloproteinase-3 in the pathogenesis of macroprolactinaemia in some patients with rheumatoid arthritis. *European Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*. 2013; 169(2): 203-209. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0170>.
221. RAM S. Raised serum prolactin in rheumatoid arthritis: genuine or laboratory artefact? *Rheumatology, Oxford University Press (OUP)*. 2004; 43(10): 1272-1274. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh307>.
222. DAZA L, et al. Improvement of ACTH response to insulin tolerance test in female patients with rheumatoid arthritis due to tumor necrosis factor inhibition. *European Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*. 2007; 157(1): 47-51. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-06-0644>.
223. STRAUB R, CUTOLO M. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis & Rheumatism, Wiley*. 2001; 44(3): 493- 507. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:33.0.co;2-u](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:33.0.co;2-u).
224. STRAUB R, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism, Wiley*. 2006; 54(6): 1778-1785. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21826>.
225. PAZDERSKA A, PEARCE S. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clinical Medicine, Royal College of Physicians*. 2017; 17(3): 258-262. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>.
226. HENZEN C, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *The Lancet, Elsevier BV*. 2000; 355(9203): 542-545. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)06290-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(99)06290-x).
227. BORRESEN S, et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *European Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*. 2017; 177(4): 287-295. *Bioscientifica*. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-17-0251>.
228. LAUGESEN K, et al. Management of endocrine disease: glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *European Journal Of Endocrinology, Bioscientifica*. 2021; 184(4): 111-122. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-20-1199>.
229. PELEWICZ K, MIŚKIEWICZ P. Glucocorticoid Withdrawal—An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics, MDPI AG*. 2021; 11(4): 728. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11040728>.

230. DULOS J. DHEA Metabolism in Arthritis: a role for the p450 enzyme cyp7b at the immune-endocrine crossroad. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, Wiley. 2006; 1069(1): 401-413. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1351.038>.
231. STRAUB R, et al. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2002; 46(3): 654-662. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10177>.
232. MIRONE L, et al. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clinical Rheumatology*, Springer Science and Business Media LLC. 1996; 15(1): 15-19. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02231678>.
233. CUTOLO M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Research & Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2009; 11(5): 126. <http://dx.doi.org/10.1186/ar2804>.
234. STRAUB R, BUTTGEREIT F, CUTOLO M. Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases – a role for misguided energy regulation. *Clinical And Experimental Rheumatology*. 2011; 29(68): 23-31.
235. DENKO C, MALEMUD C. Role of the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor-1 Paracrine Axis in Rheumatic Diseases. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*, Elsevier BV. 2005; 35(1): 24-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.03.001>.
236. MALEMUD J. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, Elsevier BV. 2007; 375(1-2): 10-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2006.06.033>.
237. SCHILBACH K, BIDLINGMAIER M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. *Archives Of Endocrinology And Metabolism*, Archives of Endocrinology and Metabolism. 2019; 63(6): 618-629. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000192>.
238. ANOOP J, et al. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: history matters. *International Journal Of Rheumatic Diseases*, Wiley. 2017; 21(3): 688-692. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.13040>.
239. JOSHI P, et al. Prevalence of hypothyroidism in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Tropical Doctor*, SAGE Publications. 2016; 47(1): 6-10. <http://dx.doi.org/10.1177/0049475515627235>,
240. THERKELSEN K, et al. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Journal Of The American Heart Association*, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2016; 5(2): 1-10. <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.002640>,

241. SCHWETZ V, et al. Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas. *Metabolic Brain Disease*, Springer Science and Business Media LLC. 2016; 32(1): 155-161. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9882-2>,
242. ABOELNAGA M, et al. Different Cabergoline Effect on Metabolic and Anthropometric Parameters in Female Prolactinoma Patients Versus Idiopathic Hyperprolactinemia Patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, Bentham Science Publishers Ltd. 2019; 19(4): 511-518. <http://dx.doi.org/10.2174/1871530319666190219103812>,
243. SHRIVASTAVA V, et al. Beta cell adaptation to pregnancy requires prolactin action on both beta and non-beta cells. *Scientific Reports*, Springer Science and Business Media LLC. 2021; 11(1): 1-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-89745-9>,
244. CHEN H, et al. Augmented Stat5 Signaling Bypasses Multiple Impediments to Lactogen-Mediated Proliferation in Human  $\beta$ -Cells. *Diabetes*, American Diabetes Association. 2015; 64(11): 3784-3797. <http://dx.doi.org/10.2337/db15-0083>.
245. EKINCI E, et al. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *Journal Of Diabetes Investigation*, Wiley. 2017; 8(5): 697-700. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12634>,
246. OVERGAARD M, et al. Maternal prolactin is associated with glucose status and PCOS in pregnancy: odense child cohort. *European Journal Of Endocrinology*, Bioscientifica. 2020; 183(3): 307-316. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-20-0144>,
247. WANG T, et al. Circulating Prolactin Associates With Diabetes and Impaired Glucose Regulation: a population-based study. *Diabetes Care*, American Diabetes Association. 2013; 36(7): 1974-1980. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1893>,
248. WAGNER R, et al. Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetologica*, Springer Science and Business Media LLC. 2013; 51(1): 71-78. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-013-0493-7>,
249. YANG H, et al. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: a retrospective analysis. *Frontiers In Endocrinology*, Frontiers Media AS. 2020; 11(1): 1-9. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00263>.
250. \_\_\_\_\_. Prolactin Is Associated With Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers In Endocrinology*, Frontiers Media SA. 2021; 12(1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.571229>.

251. AURIEMMA R, et al. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Frontiers In Endocrinology*, Frontiers Media SA. 2019; 10(1): 1-5. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00327>.
252. PAPADOPOULOS A, CLEARE A. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, Springer Science and Business Media LLC. 2011; 8(1): 22-32. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.153>.
253. JOHANSSON G, et al. Improved Cortisol Exposure-Time Profile and Outcome in Patients with Adrenal Insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, The Endocrine Society. 2012; 97(2): 473-481. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1926>.
254. BARROS B, et al. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *Jornal de Pediatria*, Elsevier BV. 2019; 95(1): 106-111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.12.004>.
255. DEIGHTON C, SYKES H, WALKER D. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 1993; 52(5): 322-326. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.5.322>.
256. ZHU J, et al. Age at menarche, age at natural menopause, and risk of rheumatoid arthritis — a Mendelian randomization study. *Arthritis Research & Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2021; 23(1): 1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-021-02495-x>.
257. STRAUB R. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*, The Endocrine Society. 2007; 28(5): 521-574. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0001>.
258. ORELLANA C, et al. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the swedish eira study. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2017; 76(11): 1845-1852. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211620>.
259. AMINI L, et al. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: a randomized clinical trial. *Medical Journal Of The Islamic Republic Of Iran*, Academic World Research. 2018; 32(1): 361-364. <http://dx.doi.org/10.14196/mjiri.32.61>.
260. CHEN Q, et al. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *International Journal Of Rheumatic Diseases*, Wiley. 2014; 17(7): 725-737. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12413>.
261. LIU Y, et al. Meta-analysis of oral contraceptives and rheumatoid arthritis risk in women. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, Informa UK Limited. 2014; 915. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s70867>.

262. EUN Y, et al. Menopausal factors and risk of seropositive rheumatoid arthritis in postmenopausal women: a nationwide cohort study of 1.36 million women. *Scientific Reports*, Springer Science and Business Media LLC. 2020; 10(1): 1-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.
263. ENGDAHL C, et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Research & Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2018; 20(1): 1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1586-z>.
264. VELEZ M, et al. Age at natural menopause and physical function in older women from Albania, Brazil, Colombia and Canada: a life-course perspective. *Maturitas*, Elsevier BV. 2019; 122(1): 22-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.12.015>.
265. GOLD E. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample of Midlife Women. *American Journal Of Epidemiology*, Oxford University Press (OUP). 2001; 153(9): 865-874. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/153.9.865>.
266. PEDRO A, et al. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cadernos de Saúde Pública*, FapUNIFESP (SciELO). 2003; 19(1): 07-25. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2003000100003>.
267. WONG L, et al. Effect of Age at Menopause on Disease Presentation in Early Rheumatoid Arthritis: results from the canadian early arthritis cohort. *Arthritis Care & Research*, Wiley. 2015; 67(5): 616-623. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22494>.
268. RÖDSTRÖM K, et al. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in gothenburg. *Menopause*, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2003; 10(6): 538-543. <http://dx.doi.org/10.1097/01.gme.0000094395.59028.0f>.
269. WANG L, et al. Altered Circulating Inflammatory Cytokines Are Associated with Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women Resistant to Clomiphene Citrate Treatment. *Medical Science Monitor*, International Scientific Information, Inc. 2017; 23(1): 1083-1089. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.901194>.
270. NANKI T, et al. Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, Wiley. 2005; 52(10): 3004-3014. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21301>.
271. TENGSTRAND B. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis--high frequency of hypogonadism. *Rheumatology*, Oxford University Press (OUP). 2002; 41(3): 285-289. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.285>.

272. MOHAMMED A, MANSOUR A, AHMED J. Effect of exogenous glucocorticoids on male hypogonadism. *Biomedical Reports*, Spandidos Publications. 2020; 1-8. 2020. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2020.1319>.
273. MAHABADIN, et al. Glucocorticoid Induced Hypothalamic-Pituitary Axis Alterations Associated with Hypogonadotropic Hypogonadism. *Osteol Rheumatol Open J. Si*, p. 30-34. 8 jan. 2019.
274. MCDOWELL M, BRODY D, HUGHES J. Has Age at Menarche Changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Journal Of Adolescent Health*, Elsevier BV. 2007; 40(3): 227-231. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.10.002>.
275. CHOE S, SUNG J. Trends of Premature and Early Menopause: a comparative study of the us national health and nutrition examination survey and the korea national health and nutrition examination survey. *Journal Of Korean Medical Science*, Korean Academy of Medical Sciences. 2020; 35(14): 1-11. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e97>.
276. SILVA C, et al. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmunity Reviews*, Elsevier BV. 2014; 13(4-5): 427-430. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.003>.
277. GROSSMANN B, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care*, Informa UK Limited. 2019; 25(1): 72-75. <http://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1702638>.
278. ZHEN X, et al. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Bmc Immunology*, Springer Science and Business Media LLC. 2014; 15(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2172-15-11>.
279. PIKWER M, et al. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Research & Therapy*, Springer Science and Business Media LLC. 2012; 14(4): 190. <http://dx.doi.org/10.1186/ar4021>.
280. BRASIL. Censo Brasileiro de 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Rio de Janeiro. 2012.
281. ORELLANA C, et al. OP0149 The Association Between Parity and Rheumatoid Arthritis: results from the swedish eira study. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, BMJ. 2013; 72(3): 2-102. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.354>.
282. REN L, et al. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Research*, Wiley. 2017; 43(9): 1428-1440. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.13370>.

283. MORADINAZAR M, et al. Lifetime Prevalence of Abortion and Risk Factors in Women: evidence from a cohort study. *Journal Of Pregnancy*, Hindawi Limited. 202; 1(1): 1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/4871494>.
284. WANG X, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility And Sterility*, Elsevier BV. 2003; 79(3): 577-584. [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04694-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04694-0).
285. CECATTI J, et al. Aborto no Brasil: um enfoque demográfico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, FapUNIFESP (SciELO). 2010; 32(3): 105- 111. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100- 72032010000300002>.
286. BROUWER J, et al. Brief Report: miscarriages in female rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatology*, Wiley. 2015; 67(7): 1738-1743. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39137>.
287. LINNAKAARI R, et al. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016. *Human Reproduction*, Oxford University Press (OUP). 2019; 2120-2129. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez211>.
288. American Society For Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility And Sterility*, Elsevier BV. 2012; 98(5): 1103- 1111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>.
289. PAN T, et al. Disease progression in relation to pre-onset parity among women with rheumatoid arthritis. *Seminars In Arthritis And Rheumatism*, Elsevier BV. 2020; 50(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.011>.
290. VICTORA J, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *Jornal de Pediatria*, Elsevier BV. 2020; 96(3): 327-332. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.10.011>.
291. SMITH, Chelsey J. F.; FÖRGER, Frauke; BANDOLI, Gretchen; CHAMBERS, Christina D. Factors Associated With Preterm Delivery Among Women With Rheumatoid Arthritis and Women With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*, [S.L.], v. 71, n. 8, p. 1019-1027, 4 jul. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23730>.
292. ROM A, et al. Fetal Growth and Preterm Birth in Children Exposed to Maternal or Paternal Rheumatoid Arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis & Rheumatology*, Wiley. 2014; 66(12): 3265-3273. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38874>.
293. AL-RUBAIE Z, et al. Prediction of pre-eclampsia in nulliparous women using routinely collected maternal characteristics: a model development and validation study. *Bmc Pregnancy And Childbirth*, Springer Science and Business Media LLC. 2020; 20(1): 1-14. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2712-x>.

294. VERBERNE E, et al. Fetal methotrexate syndrome: a systematic review of case reports. *Reproductive Toxicology*, Elsevier BV. 2019; 87(1): 125-139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.066>.
295. BRASIL. Cuidados Paliativos Oncológicos: controle da dor. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA, Rio de Janeiro, 2001. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_dor.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf).



## 8. ANEXOS

### 8.1 HAQ-DI (*Health assessment questionnaire disability index*)

nº	Atividade	sem dificuldade	com alguma dificuldade	com muita dificuldade	incapaz de fazer
1	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar suas roupas?				
2	Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
3	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
4	Deitar-se e levantar-se da cama?				
5	Cortar um pedaço de carne?				
6	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
7	Abrir um saco de leite comum?				
8	Caminhar em lugares planos?				
9	Subir cinco degraus?				
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo no banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 kg, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros de conserva que tenham				

	sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

### 8.1.1: Avaliação dos escores do HAQ

Calcular média aritmética dos maiores escores de cada componente:

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 ( vestir-se)	1 e 2	
Componente 2 ( levantar-se)	3 e 4	
Componente 3 ( alimentar-se)	5,6 e 7	
Componente 4 ( caminhar)	8 e 9	
Componente 5 ( higiene pessoal)	10,11 e 12	
Componente 6 ( alcançar objetos)	13 e 14	
Componente 7 ( apreender objetos)	15, 16 e 17	
Componente 8 ( outras atividades)	18,19 e 20	

Para cálculo HAQ, usar os maiores escores de cada componente, fazer somatório e dividir por 8.

Fonte: Bruce & Fries (2003).

## 8.2 ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE FADIGA (EVA)



## 8.3. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Fonte: Bertolazi *et al.* (2009).

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Idade (anos) \_\_\_\_\_

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria  
 1 = pequena probabilidade de cochilar  
 2 = probabilidade média de cochilar  
 3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

## 8.4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO(TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Avaliação dos efeitos da concentração de Prolactina nos parâmetros clínico e laboratoriais dos pacientes com hiperprolactinemia associada ou não a Artrite Reumatóide**

Nome da Instituição: **UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

Endereço: Hospital Universitário Brasília - Serviço de Endocrinologia. Prédio 2 de Ambulatórios.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Você foi convidado (a) a participar de um estudo clínico. Este documento apresenta uma descrição do estudo e tem como objetivo ajudá-lo a decidir se deseja ou não participar dele. Os membros da equipe e/ou médico do estudo esclarecerão todas as suas dúvidas sobre esse estudo ou sobre a sua participação no mesmo. O Comitê de Ética em Pesquisa, que tem a responsabilidade de avaliar todas as solicitações de realização de pesquisas clínicas com voluntários, analisou e aprovou este estudo para ser conduzido nesta Instituição. Entre em contato com o médico do estudo se você tiver qualquer dúvida durante o estudo.

- Pesquisador responsável pelo estudo: **Dra. Lidiana Bandeira de Santana**; número do telefone para contato: 983337772

#### **Informações sobre o estudo**

Este estudo destina-se a pacientes portadores de artrite reumatoide, com acompanhamento médico regular **no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília**. ou pacientes com Prolactinoma, em acompanhamento médico regular **no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília** O objetivo desse estudo é investigar os níveis de prolactina nos pacientes e sua correlação com diversos aspectos da doença: glicemia, colesterol LDL, HDL, peso, atividade da doença, incapacidade funcional, fadiga, sono, rigidez matinal e fertilidade

#### **Exames do Estudo, Riscos e Desconfortos**

- Aproximadamente 80 pacientes participarão deste estudo. Você realizará a coleta de 5 ml de sangue para a realização de exames .
- Os riscos e desconfortos a que você estará exposto são mínimos, e se relacionam à coleta do sangue. Pode ocorrer dor leve ou formação de pequeno hematoma no local da coleta. O hematoma, se ocorrer, é reabsorvido espontaneamente, e não necessita de tratamento. Não há risco de contaminação nem de transmissão de doenças, uma vez que todo o material utilizado é descartável, e as coletas são feitas sob assepsia.
- Não haverá nenhum prejuízo ou atraso no seu tratamento por conta da realização das coletas de sangue nem pela sua participação no estudo. Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.

#### **Benefícios**

Os exames aos quais você irá se submeter no estudo poderão ajudar na compreensão dos efeitos metabólicos e imunológicos da prolactina assim como de outros hormônios correlacionados, bem como auxiliar o médico na definição e escolha das armas mais eficazes para o seu tratamento. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar

a qualquer momento sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. Não há remuneração ou benefício financeiro para os pacientes.

### **Confidencialidade dos Registros**

A menos que seja exigido por lei, apenas os médicos e a equipe do estudo, saberão de sua participação neste estudo, bem como o seu diagnóstico. A assinatura deste termo autoriza o acesso de seus dados aos profissionais citados acima, que manterão o sigilo e a confidencialidade de seus dados. As informações que o identificam individualmente não serão divulgadas em nenhum relatório nem publicação.

### **Custos da participação**

Não se espera que você (e/ou seu convênio médico) pague por nenhum dos procedimentos, medicamentos em estudo ou exames que são exigidos como parte deste estudo. Você continuará sendo responsável pelos custos de seu tratamento médico habitual, e procedimentos e exames que não fizerem parte do estudo.

### **TERMO DE PARTICIPAÇÃO E ASSINATURAS**

Eu li as informações acima deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu entendi os propósitos do estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de forma satisfatória. Eu entendo que a participação neste estudo é voluntária, que posso recusá-lo ou deixá-lo a qualquer momento, sem que este fato possa afetar meus futuros cuidados médicos. Ao assinar este termo eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar deste estudo. Eu autorizo o(a) médico(a) do estudo a coletar e processar meus dados, incluindo informações sobre minha saúde. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Eu não estou desistindo de nenhum de meus direitos legais pela assinatura deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para o paciente acima citado.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e Assinatura da pessoa aplicando o termo

( Se diferente do Investigador )

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e Assinatura do paciente ou representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e Assinatura da Testemunha ( Se Aplicável )

Eu, abaixo assinado, expliquei integralmente os detalhes relevantes deste estudo para a paciente acima indicada e fornecerei a este paciente uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado e datado.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e Assinatura do Investigador

Brasília, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## 8.4 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP COM A APROVAÇÃO

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação dos efeitos da concentração de Prolactina nos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com hiperprolactinemia associada ou não a Artrite Reumatóide **Pesquisador:** Ildiana Bandeira de Santana **Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 25775819.0.0000.5558

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
LABORATORIO SABIN DE ANALISES CLINICAS S.A.

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.739.106

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de pesquisa a ser realizado por pesquisadoras em curso de pós-graduação.

Será realizado um estudo clínico observacional transversal comparativo. Serão formados 3 grupos de pacientes para análise comparativa parâmetros clínicos e bioquímicos.

Os pacientes serão recrutados, e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão considerados aspectos clínicos, antropométricos e bioquímicos, e revisão de exames prévios de Prolactina, TSH, Estradiol, GH, cortisol e preenchida uma ficha clínica.

Serão aplicados questionários pré-definidos ( HAQ, escala analógica fadiga e escala de sonolência de Epworth) ao segundo e terceiro grupos ( pacientes com Artrite Reumatóide). Após a coleta de dados do prontuário, em caso de falta de informações, solicitaremos aos pacientes por ocasião do retorno à consulta, que complementem a investigação laboratorial ( tais dosagens serão realizadas em qualquer unidade do Laboratório Sabin próxima a residência do paciente, conforme autorização do Núcleo de Apoio a Pesquisa desse laboratório, sem ônus para o paciente ou para o Hospital Universitário).

**Critério de Inclusão:**

- Pacientes do sexo feminino

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1918

**E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.739.106

Página 01 de

- Diagnóstico de Artrite Reumatoide conforme os critérios American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR 2010, para compor os grupos de pacientes 2 e 3 e Diagnóstico de hiperprolactinemia tumoral (prolactinoma) para compor o grupo 1 de pacientes
- Seguimento regular no ambulatório de Endocrinologia ( para o grupo 1) ou de Reumatologia ( para os grupos 2 e 3)
- Assinatura Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

**Critério de Exclusão:**

- Situações fisiológicas como lactação ou gravidez
- Doença autoimune concomitante a Artrite Reumatoide (para os grupos 2 e 3) e qualquer doença autoimune para o grupo 1
- Diagnóstico de doenças sistêmicas como insuficiência renal crônica, cirrose
- Hipotireoidismo descompensado Tabagismo atual ou previo (ultimos 10 anos)
- Diagnóstico prévio de AVC ou IAM

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Analisar a influência da Prolactina sérica nos parâmetros clínicos (peso, fertilidade) e bioquímicos ( glicemia, triglicerídeos, colesterol LDL, colesterol HDL) dos pacientes hiperprolactinêmicos com Artrite Reumatoide comparados aos pacientes com Artrite reumatoide sem hiperprolactinemia e aos pacientes com hiperprolactinemia sem Artrite reumatoide.

**Objetivo Secundário:**

Em pacientes com Artrite Reumatoide:- Avaliar a associação da Prolactina sérica com os índices de atividade da doença ( DAS 28, do inglês Disease Activity Score 28 e o índice clínico de atividade de doença CDAI, do inglês Clinical Disease Activity Index), com a capacidade funcional (HAQ, do inglês, Health Assessment Questionnaire)( Anexo 1), e com outros parâmetros como a escala analógica de fadiga( anexo 2), a escala de sonolência de Epworth ( anexo 3), a presença de rigidez matinal, os títulos de anticorpos ( fator reumatoide, Fator antinúcleo- FAN, anticorpos anti peptídeo citrulina cíclico- anti-CCP) e com presença de cistos e erosões ósseas- Avaliar a participação de possíveis hormônios interferentes como o Estradiol, o

<b>Endereço:</b> Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina	
<b>Bairro:</b> Asa Norte	<b>CEP:</b> 70.910-900
<b>UF:</b> DF	<b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)3107-1918	<b>E-mail:</b> cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.739.106

sulfato de deidroepiandrosterona, o cortisol e o GH com os índices de atividade de doença e com outros parâmetros clínicos como a presença de rigidez e a escala analógica de fadiga. Avaliar possíveis

Página 02 de

interferências de medicamentos imunobiológicos ( inibidores TNF—, anti-IL-6, anti-CD 20, modulador coestimulacao célula T) e inibidor de JAK nas concentrações de Prolactina, estradiol, sulfato de deidroepiandrosterona, cortisol e GH.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Para essa pesquisa, será coletado sangue venoso em laboratório externo. A coleta de sangue será realizada por profissional capacitado com garantia de condições adequadas e materiais estéreis e descartáveis, representando a princípio baixo risco aos participantes do estudo. A punção venosa por punção da fossa cubital é um procedimento que não causa ou causa desconforto mínimo ou dor. Contudo, é possível que no local da punção ocorra pequenos hematomas devido à pressão ocasionada pelo sistema a vácuo de coleta, porém, este sinal desaparece no máximo em uma semana e não gera problemas circulatórios e nem localizados. O anonimato dos participantes para divulgação da pesquisa será assegurado mediante termo de consentimento, reduzindo a exposição do participante e conseqüentemente os danos morais. Os dados obtidos serão mantidos pelo pesquisador responsável em meio digital e serão usados somente os dados descritos na metodologia.

Benefícios:

Quanto aos benefícios, os resultados desta pesquisa auxiliaram no entendimento do participação da Prolactina no contexto da doença autoimune e das alterações metabólicas associadas, podendo oferecer novas perspectivas terapêuticas uma vez demonstrada sua associação.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa delineado em concordância com as normativas éticas vigentes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

<b>Endereço:</b> Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
<b>Bairro:</b> Asa Norte <b>CEP:</b> 70.910-900
<b>UF:</b> DF <b>Município:</b> BRASILIA
<b>Telefone:</b> (61)3107-1918 <b>E-mail:</b> cepfm@unb.br



**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.739.106

A pesquisadora apresentou todos os termos necessários para apreciação pelo CEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise do colegiado em reunião ordinária dia 27/11/2019 o parecer foi pela aprovação do projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após análise do colegiado em reunião ordinária dia 27/11/2019 o parecer foi pela aprovação do projeto.

Página 03 de

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1450756.pdf	14/11/2019 15:24:59		Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	14/11/2019 15:22:40	lidiana bandeira de santana	Aceito
Outros	termoconcordancia.pdf	14/11/2019 15:20:56	lidiana bandeira de santana	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoconcordanciainstitucional.pdf	14/11/2019 15:19:50	lidiana bandeira de santana	Aceito
Orçamento	planilhaorcamentariaPRL.pdf	10/10/2019 15:41:57	lidiana bandeira de santana	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEProlactinaAR.pdf	09/10/2019 23:11:37	lidiana bandeira de santana	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADEEXECUCAO.pdf	09/10/2019 22:50:14	lidiana bandeira de santana	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisafinal.pdf	09/10/2019 22:47:21	lidiana bandeira de santana	Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1918

**E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.739.106

Declaração do Patrocinador	sabin.pdf	09/10/2019 21:34:48	lidiana bandeira de santana	Aceito
----------------------------	-----------	------------------------	-----------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 02 de Dezembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha**  
**(Coordenador(a))**

Página 04 de

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br