

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

LUIZA EBERHARDT

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES E TRATAMENTO DA ARTRITE
REUMATOIDE: REVISÃO DA LITERATURA**

**CAXIAS DO SUL
2024**

LUIZA EBERHARDT

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES E TRATAMENTO DA ARTRITE
REUMATOIDE: REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Biomedicina da Universidade de Caxias do Sul, da Área de Conhecimento de Ciências da Vida.

Orientadora: Profa. Ma. Liliana Portal Weber

CAXIAS DO SUL

2024

Caxias do Sul, 22 de Novembro de 2024.

Prezado (a) avaliador (a)

O Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Avaliação de biomarcadores e tratamento da artrite reumatoide: revisão da literatura” foi realizado pela acadêmica Luiza Eberhardt, sob orientação da professora Liliana Portal Weber do Curso de Biomedicina. Salientamos que o presente TCC foi escrito sob a forma de artigo científico seguindo as normas da Revista Brasileira de Análises Clínicas (Anexo A), usando como fonte a Arial, tamanho 12, no formato A4, mantendo as margens superiores e inferiores de 2,5 cm com espaço entre linhas 1,5 em todo o texto. Para fins de facilitar a correção, as figuras estão dispostas ao longo do texto, assim que for realizada a banca, para submissão elas estarão ao final do texto, conforme as normas. As normas da Revista encontram-se anexadas ao final deste trabalho.

Cordialmente,

Luiza Eberhardt
Acadêmica do Curso de Biomedicina

Profª Ma. Liliana Portal Weber
Docente do Curso de Biomedicina

ARTIGO DE REVISÃO

Avaliação de biomarcadores e tratamento da artrite reumatoide: revisão da literatura

Evaluation of biomarkers and treatment of rheumatoid arthritis: a literature review

Biomarcadores e tratamento da artrite reumatoide

Biomarkers and treatment of rheumatoid arthritis

Luiza Eberhardt¹

<https://orcid.org/0009-0009-1410-578X>

leberhardt@ucs.br

Liliana Portal Weber²

<https://orcid.org/0000-0003-2068-4449>

lpweber@ucs.br

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina na Universidade de Caxias do Sul. Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

² Bacharel em Farmácia, Mestre em Ciências Biológicas. Docente da Universidade de Caxias do Sul. Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e sistêmica caracterizada principalmente pelo acometimento das articulações, podendo causar sintomas graves e incapacidade ao paciente. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo realizar uma pesquisa aprofundada sobre os principais biomarcadores para o diagnóstico e as abordagens terapêuticas atuais para o manejo da AR. **Métodos:** Foi realizada uma revisão na literatura através da consulta de palavras-chave determinadas através do Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), em bancos de dados entre o período de 2016 a 2024. **Resultados:** Nesta estratégia de busca foram obtidos 31 artigos publicados nos últimos 8 anos no assunto de interesse. Os principais resultados encontrados mostram a utilização do anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) como o biomarcador mais específico. Em um estudo realizado, a AR foi diagnosticada em 93% dos doentes com positividade inicial para anti-CCP. Em relação ao tratamento, tanto o Abatacepte, Etanercepte, Rituximabe e Infliximabe foram capazes de reduzir significativamente a atividade da doença em estudos realizados com pacientes que utilizam a terapia convencional, comparando com os que utilizam a terapia imunobiológica, mostrando para estes um aumento de cerca de 20% da remissão da doença. **Conclusões:** Os dados apresentados, ainda que muito promissores, mostram a necessidade de mais pesquisas e estudos para investigar biomarcadores mais sensíveis e específicos para a AR e estudos que demonstrem ainda mais a eficácia terapêutica e as possíveis contra indicações dos imunobiológicos, pois o diagnóstico precoce, juntamente com o tratamento, pode prevenir ou retardar consideravelmente a progressão do dano articular, evitando o agravamento da doença.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Diagnóstico. Tratamento. Autoanticorpos.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune and systemic inflammatory disease characterized mainly by joint involvement, which can cause severe symptoms and disability to the patient. **Objectives:** This study aims to conduct in-depth research on the key biomarkers for diagnosis and current therapeutic approaches for the management of RA. **Methods:** A literature review was carried out by consulting keywords determined through the Health Science Descriptors (DeCS), in databases between 2016 and 2024. **Results:** In this search strategy, 31 articles published in the last 8 years on the subject of interest were obtained. The main results found show the use of the anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody as the most specific biomarker. In one study, RA was diagnosed in 93% of patients with initial anti-CCP positivity. Regarding treatment, both abatacept, etanercept, rituximab and infliximab were able to significantly reduce disease activity in studies carried out with patients using conventional therapy, compared to those using immunobiological therapy, showing an increase of about 20% in disease remission. **Conclusions:** The data presented, although very promising, show the need for further research and studies to investigate more sensitive and specific biomarkers for RA and studies that further demonstrate the therapeutic efficacy and possible contraindications of immunobiologicals, as early diagnosis, together with treatment, can prevent or considerably delay the progression of joint damage, avoiding the worsening of the disease.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Diagnosis. Treatment. Autoantibodies.

Correspondência
Luiza Eberhardt
E-mail: leberhardt@ucs.br

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória e crônica que afeta primariamente as articulações sinoviais, levando à destruição da cartilagem e erosão óssea⁽¹⁾. É caracterizada pela presença de células imunes infiltradas nas articulações, podendo também resultar em manifestações extra-articulares e desenvolver outros distúrbios sistêmicos⁽²⁾. A AR afeta cerca de 1% da população e nos últimos anos foram publicados muitos estudos sobre a epidemiologia, que relatam variações na prevalência e incidência entre as populações⁽³⁾.

Clinicamente, os sintomas diferem significativamente entre a AR em estágio inicial e os estágios posteriores da doença⁽⁴⁾. Nos estágios iniciais, os sintomas mais comuns são vermelhidão, inchaço, calor, dor, disfunção na articulação e redução na qualidade de vida do paciente. Os problemas articulares geralmente começam nas mãos e pés, mas conforme o avanço da doença, os pulsos, cotovelos, tornozelos, joelhos, quadris e ombros também podem ser afetados⁽⁵⁾. De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), outros órgãos ou tecidos como a pele, unhas, músculos, rins, coração, pulmão, sistema nervoso, olhos e sangue podem apresentar alterações⁽⁶⁾. Além das manifestações nas articulações, a AR pode causar danos em vários órgãos e diminuir a expectativa de vida, devido a doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, infecções e câncer. Em comparação com a população geral, pacientes com AR têm duas vezes mais risco de infarto do miocárdio e até 50% maior risco de mortalidade cardiovascular. Como a AR afeta diretamente as articulações, gera como consequências a diminuição na qualidade de vida, na autonomia, incapacidade funcional e redução da produtividade, afetando também o psicológico dos pacientes, incluindo depressão e ansiedade⁽⁷⁾.

Apesar da etiologia da AR ainda não ser completamente conhecida, nos últimos anos, houve um avanço sobre o tema, que está baseado principalmente em dados que relacionam fatores de riscos genético, ambientais, idade e produção de autoanticorpos que é, geralmente, associado a sintomas graves⁽⁸⁾. O diagnóstico da AR tem base na identificação de um padrão de mudanças, com foco em características específicas que apresentam maior especificidade⁽⁵⁾. Isso inclui manifestações físicas, sintomas, radiografias e diversos possíveis biomarcadores sorológicos⁽⁸⁾. Nenhum exame isolado, seja ele laboratorial ou de imagem, é suficiente para determinar o diagnóstico. O surgimento de novas ferramentas para avaliar a

atividade da doença e detectar sua presença ou ausência mais especificamente, tem impacto importante e direto no tratamento⁽⁹⁾.

Após o diagnóstico de AR, o objetivo principal do tratamento é atingir a remissão ou reduzir consideravelmente a atividade da doença. As opções terapêuticas incluem anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides (GC) e drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs), podendo ser classificadas como sintéticas ou biológicas. Recentemente os agentes imunobiológicos entraram para a lista de opções. É necessário possuir conhecimento das contraindicações destes medicamentos para garantir seu uso eficiente e seguro. O tratamento medicamentoso é complementado pelo tratamento não farmacológico, que inclui fisioterapia e acompanhamento psicológico ao paciente⁽⁴⁾.

Assim, o diagnóstico precoce, juntamente com o tratamento, pode prevenir ou retardar consideravelmente a progressão do dano articular em até 90% dos pacientes, evitando o agravamento e incapacidade irreversível da doença⁽⁹⁾.

Considerando o exposto acima, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão da bibliografia sobre os principais biomarcadores moleculares associados ao diagnóstico, ao prognóstico e aos principais tratamentos utilizados AR.

MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão na literatura sobre a avaliação de biomarcadores e o tratamento da AR. Os bancos de dados utilizados foram Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e sites oficiais do Ministério da Saúde (MS) e da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Foram utilizados estudos publicados no período de 2016 a 2024, utilizando a combinação das palavras-chave: “artrite reumatoide”, “diagnóstico”, “tratamento” e “autoanticorpos”, estando de acordo com o Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

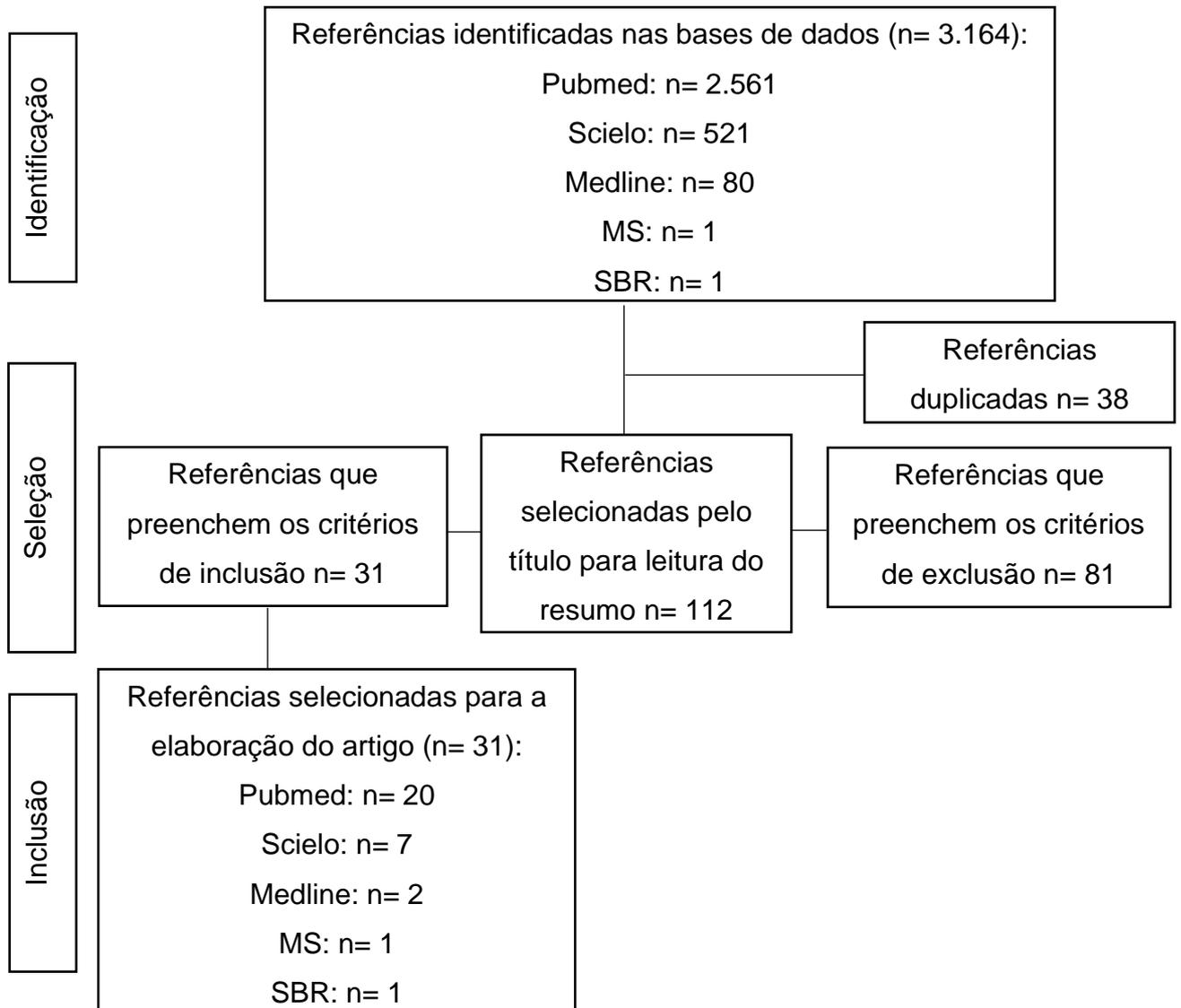
As palavras empregadas foram em português, inglês e espanhol, a fim de obter artigos nos três idiomas. Foram avaliados e selecionados, primeiramente os títulos que estavam de acordo com o objetivo da pesquisa e assim tiveram seus resumos lidos. Após verificar todos os tópicos de inclusão, os artigos foram lidos na íntegra. Já os artigos fora do período de publicação estabelecido, língua de origem fora dos idiomas selecionados, artigos pagos, não abranger o assunto escolhido ou com correlações muito específicas fugindo do objetivo do trabalho, artigos duplicados de outras bases de dados ou que não se enquadraram nos critérios pré-determinados, foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados da seleção

Através da utilização de palavras-chave combinadas, foram encontrados um total de 3.164 artigos publicados nos últimos 8 anos nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, nos sites oficiais do MS e SBR, dos quais 112 foram selecionados a partir da leitura do título para a avaliação do resumo. Seguindo os critérios de inclusão estabelecidos para o trabalho, foram selecionados 31 artigos. Segue abaixo a Figura 1, representando o fluxograma do processo de seleção das referências para o desenvolvimento do artigo.

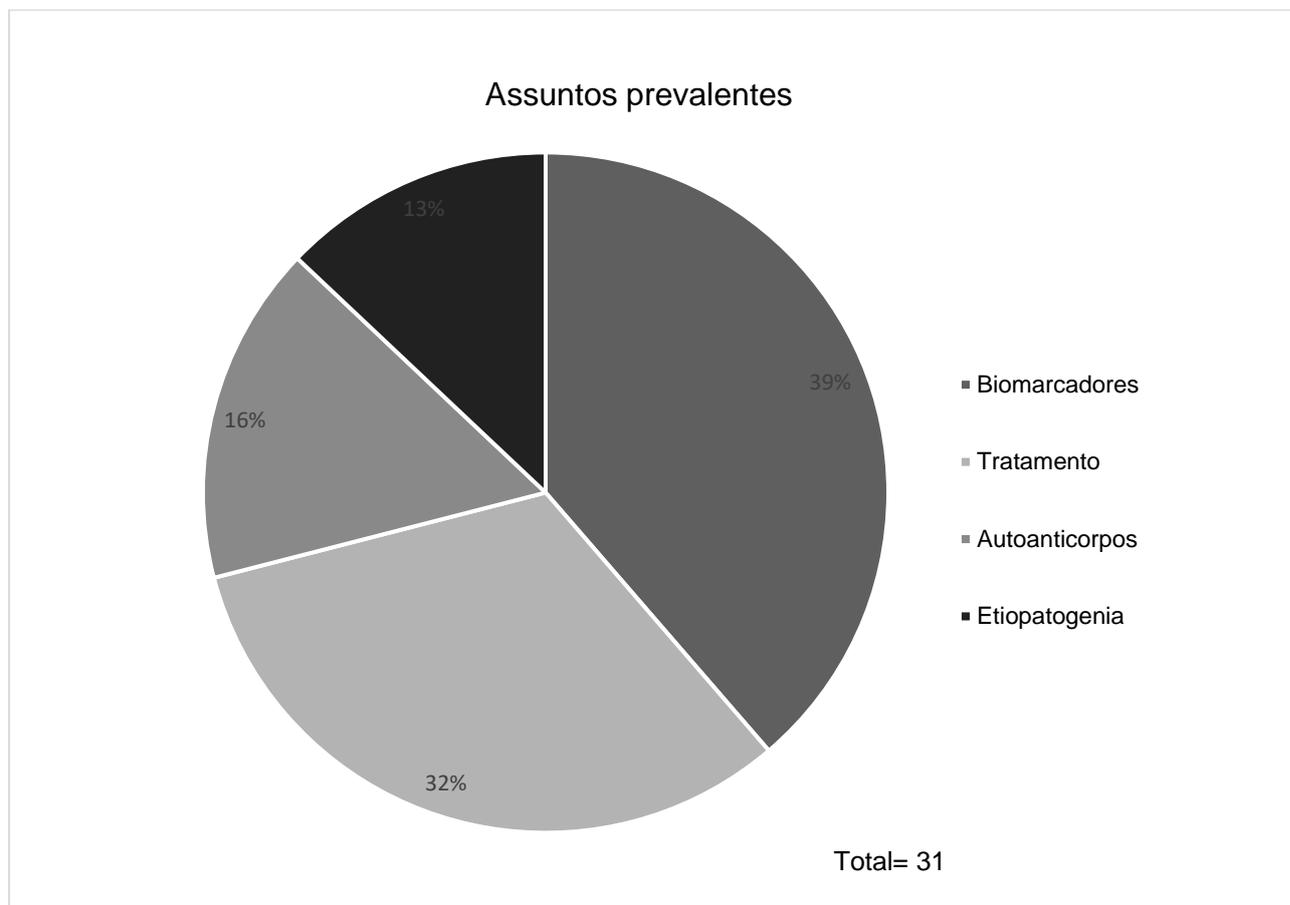
Figura 1. Fluxograma representativo do processo de seleção das referências para inclusão neste estudo de revisão.



Fonte: Figura elaborada pela autora, 2024.

Dos 31 artigos selecionados, 12 deles tem foco no estudo de biomarcadores utilizados para o diagnóstico da AR, 10 artigos sobre os tratamentos disponíveis e sua eficácia, 5 artigos sobre autoanticorpos e 4 artigos com foco na etiopatogenia. A Figura 2 representa o gráfico dos assuntos prevalentes dos artigos selecionados.

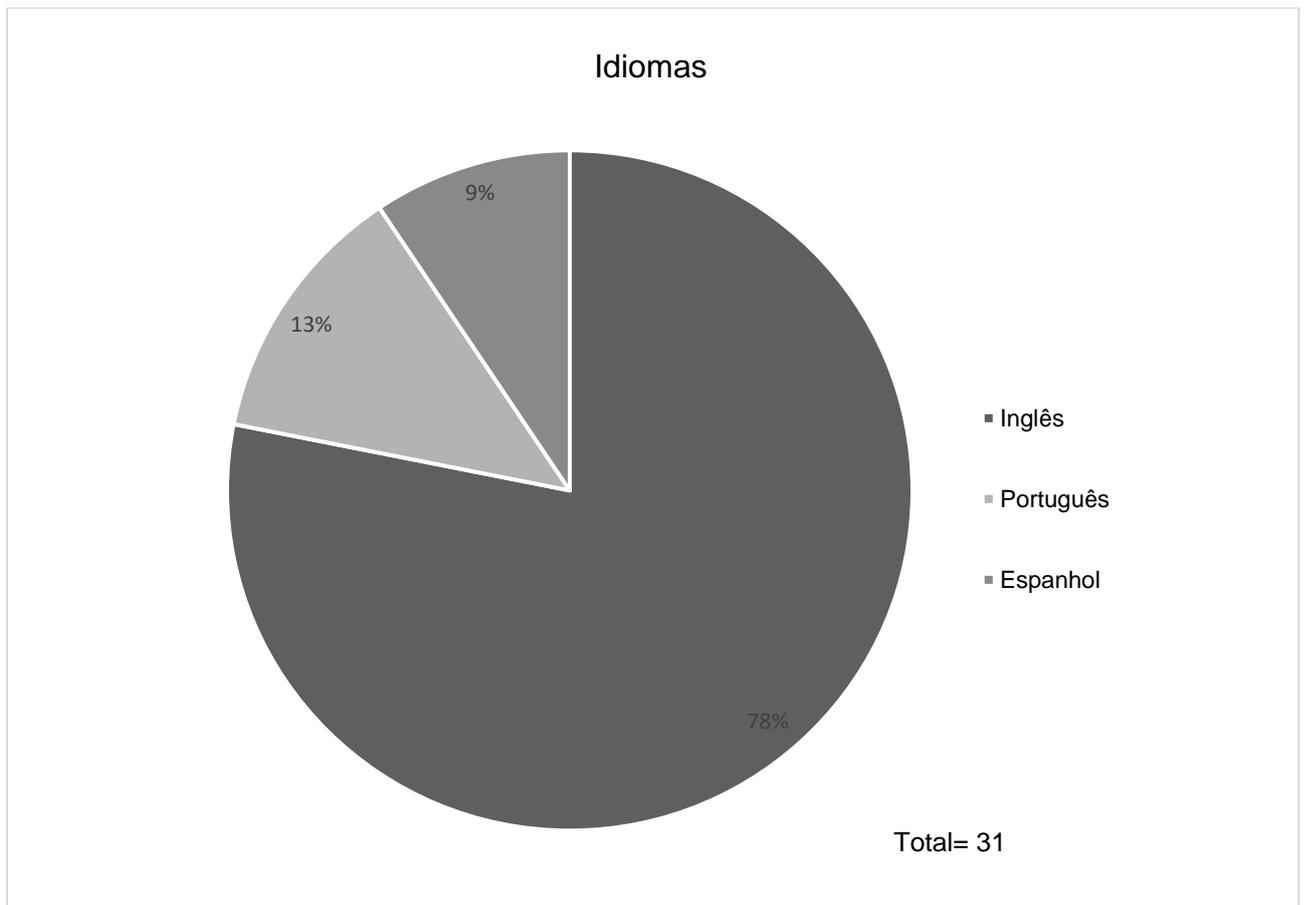
Figura 2. Gráfico representativo dos assuntos prevalentes dos artigos selecionados.



Fonte: Figura elaborada pela autora, 2024.

Dos artigos selecionados, 25 deles foram no idioma Inglês, 4 em Português e 2 em Espanhol. A Figura 3 representa o gráfico dos idiomas dos artigos selecionados para o estudo.

Figura 3. Gráfico representativo dos idiomas dos artigos selecionados.



Fonte: Figura elaborada pela autora, 2024.

A etiopatogenia da Artrite Reumatoide

A AR é considerada a doença reumática crônica, autoimune e sistêmica mais comum nas articulações sinoviais, podendo afetar outros tecidos e órgãos. Desencadeia um processo inflamatório, causando danos nas articulações, levando a deformidades e comprometimentos graves⁽¹⁰⁾. Em 2010, o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveram uma nova abordagem, que é utilizada até os dias atuais, criando critérios para classificação da AR em fases iniciais da doença, classificando os sintomas e a presença de autoanticorpos, para auxiliar no diagnóstico e tratamento, conforme Figura 4⁽¹¹⁾.

Quadro 1. Critérios de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para a classificação definitiva de um paciente com AR.

A – Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
B – Sorologia (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
C – Provas de fase aguda (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VSG normal	0
PCR anormal e VSG anormal	1
D – Duração dos sintomas	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

FR = fator reumatoide; AAPC = anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinado; PCR = proteína C-reativa; VSG = velocidade de sedimentação globular.

Fonte: Critério de classificação da AR ACR/EULAR 2010.

A composição celular da sinovite da AR é caracterizada pelo acúmulo de células imunes inatas e adaptativas como células dendríticas, macrófagos (osteoclastos), células B e células T⁽¹²⁾. A modulação das respostas imunes ocorre por meio de moléculas reguladoras e inibitórias que controlam a ativação do sistema adaptativo e a homeostasia imunológica⁽¹³⁾.

Assim como outras doenças autoimunes, a etiologia da AR é considerada multifatorial, ou seja, resultado de vários fatores ou influências que geram um resultado. Embora ainda permaneça indefinida por ser uma doença complexa, diversos estudos mostram um elevado risco associado a fatores genéticos, ambientais e eventos aleatórios que podem desencadear vias patogênicas⁽⁵⁾.

Os riscos mais prevalentes foram observados no sexo feminino, sendo associado aos efeitos hormonais, principalmente do estrogênio e fatores específicos como a estrutura geniturinária e gravidez. Exposição ao tabaco, sendo responsável por cerca de 20% a 30% do risco ambiental. Isso acontece pois o tabaco pode levar ao aumento da citrulinização, que leva à apresentação de proteínas citrulinadas e à geração de anticorpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), o que pode ser uma das

causas da AR. Ainda existem muitos outros efeitos e consequências do tabaco que podem influenciar a imunidade e gerar outros comprometimentos⁽¹⁵⁾. Os riscos envolvendo os fatores genéticos têm um impacto importante na suscetibilidade à AR. A influência dos genes é evidente em pesquisas com grupos da mesma família e gêmeos monozigóticos. Estima-se que a AR é herdada em cerca de 60% dos casos em parentes de primeiro grau. As variantes genéticas que mais predisõem à AR são encontradas nos genes do antígeno leucocitário humano (do inglês *Human Leucocyte Antigen* - HLA), correspondendo de 30 a 50% da suscetibilidade genética total à doença. Alelos múltiplos de risco dentro do gene HLA-DRB1 compartilham uma sequência de aminoácidos conservada, levando ao conceito de “epítipo compartilhado” (EC), acredita-se que os alelos EC contribuam para o risco genético da AR⁽¹⁶⁾. A predisposição genética específica facilita o desenvolvimento de uma resposta autoimune contra epítopos citrulinados. A presença de determinados alelos HLA-DRB1 EC em pacientes com AR contribui para a produção de anticorpos anti-CCP⁽¹⁷⁾. Em condições normais, as proteínas citrulinadas são degradadas de forma regular e não geram nenhuma resposta imune, de modo que a presença de proteínas citrulinadas não provoca necessariamente à inflamação crônica⁽¹⁸⁾.

O aumento de autoanticorpos circulantes pode ter início e duração muitos anos antes da apresentação dos primeiros sintomas da AR, sendo este período denominado de “AR pré clínica”, o que indica que o conjunto de fatores genéticos e ambientais que impulsionam a AR podem estar agindo anos antes⁽¹⁵⁾. Embora a presença de autoanticorpos seja um importante fator de risco para a AR, esteja presente na maioria dos casos da doença e faça parte dos critérios de classificação da ACR/EULAR 2010, nem sempre leva ao desenvolvimento da doença⁽¹⁸⁾.

É essencial e de extrema importância a realização de estudos mais aprofundados sobre a etiopatogenia da AR, permitindo o desenvolvimento de testes diagnósticos mais precisos, desenvolvimento de tratamentos que atuam diretamente nas vias de sinalização aumentando sua eficácia, auxiliando a evitar a progressão da doença e estimulando assim, o avanço da pesquisa no ramo da reumatologia⁽⁵⁾.

Biomarcadores laboratoriais

O diagnóstico precoce da AR é essencial para prevenir danos articulares e a incapacidade física do paciente. Os autoanticorpos desempenham um papel clínico

fundamental em pacientes com AR. Como biomarcadores, eles contribuem para o diagnóstico, prognóstico e tomada de decisões para tratamento mais eficiente⁽¹⁹⁾.

A presença de autoanticorpos no soro de pacientes com AR, permite distinguir pacientes soropositivos e soronegativos. Podendo existir casos em que há a presença da doença, mas serão soronegativos e vice-versa. Os títulos elevados de >20 U/mL são relacionados com risco mais elevado de desenvolver a doença⁽²⁰⁾.

Os exames laboratoriais mais utilizados em caso de suspeita da AR são: fator reumatoide (FR), anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação globular (VSG)⁽¹¹⁾.

Na avaliação laboratorial, conforme diretrizes da SBR, o FR pode ser encontrado em 75% dos casos no início da doença. O exame de FR tem sensibilidade que varia de 60% a 90% e especificidade de 48% a 98%, sua especificidade é limitada, sendo que também pode ser encontrado em casos de pacientes com diagnóstico de outras doenças autoimunes, infecções crônicas e neoplasias⁽²¹⁾. O FR é encontrado em múltiplos isotipos de imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA), em que FR-IgM é mais comum, detectado em 60% a 80% dos pacientes com AR⁽¹⁵⁾. O exame é realizado na maioria dos laboratórios pelo método de aglutinação em látex. Outras opções incluem o teste de Waaler-Rose ou testes automatizados como Nefelometria e Ensaio Imunoabsorvente Ligado à Enzima (ELISA)⁽²²⁾.

O anti-CCP pode ser encontrado nas fases mais precoces da doença e ainda assintomática, mas apresenta um custo elevado, em comparação ao FR⁽¹⁹⁾. Os ACPA estão presentes durante muitos processos biológicos, como inflamação, apoptose nos macrófagos e queratinização, sendo produzidos por células plasmáticas nas articulações afetadas pela AR⁽¹⁷⁾. A citrulinização ocorre quando os ACPA atacam proteínas presentes no tecido conjuntivo de vários órgãos, como: vimentina, fibrina e colágeno tipos I e II⁽¹¹⁾. Diversas proteínas citrulinadas podem ser encontradas na sinóvia, entretanto, a fibrina é a principal proteína citrulinada presente nas articulações afetadas pela doença. O anti-CCP é detectado em aproximadamente 2/3 dos pacientes com AR com uma sensibilidade igual ao FR e especificidade de aproximadamente 98% dos casos.⁽¹⁷⁾ O método mais utilizado para a detecção de anti-CCP é o ELISA⁽²⁰⁾.

A presença de ACPA está relacionada à destruição articular mais grave e pacientes positivos para anti-CCP desenvolvem erosões mais cedo e mais abundantemente do que pacientes negativos. Num estudo de artrite inicial, realizado

em 318 doentes, a AR foi diagnosticada em 93% dos doentes com positividade inicial para anti-CCP⁽¹⁸⁾.

Foram observadas correlações significativas entre a positividade de anti-CCP e maiores concentrações de PCR e VSG. No momento do diagnóstico, os doentes com anti-CCP têm manifestações clínicas mais evidentes, maior contagem de articulações dolorosas e maior lesão radiográfica. A positividade para este anticorpo indica uma maior atividade da doença comparada com o FR no momento do diagnóstico de AR inicial⁽¹⁸⁾.

Os marcadores inflamatórios, PCR e VSG, são correlacionados com a atividade da doença. O VSG é um teste para inflamação, que também pode ser utilizado para monitorização da resposta terapêutica, definido como a taxa de sedimentação em mm/h, que mede a velocidade na qual as hemácias se depositam no fundo da pipeta de *Westergreen* ou que mede a velocidade de sedimentação das hemácias de forma automatizada. A PCR é considerada como marcador inflamatório e um regulador imunológico que desempenha um papel importante nas vias inflamatórias associadas à AR. A PCR é sintetizada nos hepatócitos e secretada para a circulação, dependendo de sua forma estrutural, ela interage com os leucócitos e células endoteliais, estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos em pacientes com AR inicial mostraram que níveis elevados de PCR se correlacionam com rápida progressão radiológica e dano articular em até 1 ano. Níveis basais elevados de PCR também são um fator comum para progressão radiográfica e destruição articular em pacientes com AR precoce, moderada e grave. No entanto, um nível limite de PCR que possa ser usado como marcador para progressão radiográfica não foi estabelecido⁽²³⁾. Os níveis séricos de PCR podem ser testados por ensaios padrão ou de alta sensibilidade como a PCR ultrasensível (PCR-us), sendo mais sensível do que a PCR padrão⁽²³⁾.

Os níveis de VSG e PCR são frequentemente elevados em pacientes diagnosticados com AR, ambos marcadores têm baixa sensibilidade e especificidade. Existem muitos casos de pacientes com AR, mas que não apresentam alterações significativas no VSG e PCR⁽²³⁾.

O uso da detecção combinada de FR e ACPAs torna o diagnóstico de AR soropositiva mais preciso. Em pacientes com AR soronegativos não há um marcador específico atualmente disponível, sendo assim, deve ser bastante investigado para identificar marcadores presentes nessa forma da doença⁽²⁰⁾. Atualmente, nenhum

teste rastreia eficientemente a AR pré-clínica, mas os ensaios positivos de FR ou anti-CCP aumentam a probabilidade de desenvolver AR em indivíduos predispostos⁽⁸⁾.

Portanto, biomarcadores confiáveis e com alta especificidade são necessários e cruciais para fornecer diagnóstico precoce, prognóstico preciso e um melhor manejo da doença⁽²⁴⁾.

Tratamento da Artrite Reumatoide

O tratamento da AR auxilia a aliviar a dor, diminuir a inflamação, previne ou retarda piores danos articulares, reduz a incapacidade e melhora qualidade de vida do paciente. Mesmo a AR sendo uma doença crônica sem cura, o tratamento é efetivo para reduzir riscos e evitar a progressão da doença⁽⁵⁾.

Segundo o MS, o tratamento pode variar de acordo com o estágio e gravidade da doença, sendo medicamentoso e/ou não medicamentoso, incluindo terapias ocupacionais, educação ao paciente, fisioterapia, atividades físicas e apoio psicossocial. No Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes com AR têm acesso amplo a consultas, reabilitação e tratamento⁽²⁵⁾.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS para tratamento da AR dispõe entre as opções terapêuticas os AINEs, GC, DMCDs e os agentes imunobiológicos⁽²⁵⁾.

Os AINEs atuam por inibição das enzimas ciclo-oxigenase 1 e 2, envolvidas na síntese de prostaglandinas. São frequentemente utilizados para o tratamento sintomático, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, atuando na diminuição do edema e da dor nas articulações. Exemplos de AINEs utilizados na AR são: Ibuprofeno, Diclofenaco e Naproxeno⁽²⁵⁾.

Os GC se ligam aos receptores de cortisol e desencadeiam vários eventos biológicos. Possuem propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Estima-se que mais de 50% dos doentes são tratados com GC na AR, sendo o mais utilizado a Prednisolona⁽¹⁰⁾.

Os DMCDs são uma classe de fármacos que intervêm na doença, isto é, melhoram a função física e inibem a progressão do dano articular, ao contrário de outros medicamentos que não previnem a progressão. São, por essa razão, considerados essenciais para o tratamento da AR. Alguns exemplos de DMCDs são: Metotrexato, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina⁽¹⁰⁾.

O Metotrexato é o imunossupressor mais utilizado para tratamento da AR e deve ser o primeiro a ser prescrito para o paciente, pois apresenta resultados eficazes em reduzir os sintomas e inflamação nas articulações. Tratar e fazer o acompanhamento das comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia e osteoporose, caso o paciente apresente, são medidas essenciais para uma ótima progressão do tratamento⁽²⁶⁾.

Os medicamentos imunobiológicos são compostos terapêuticos desenvolvidos pela biotecnologia que utilizam organismos vivos como bactérias e anticorpos monoclonais humanos, com o objetivo de chegar em um alvo ou receptores específicos inibindo ou bloqueando a resposta inflamatória. No Brasil, existem oito medicamentos imunobiológicos disponíveis e aprovados para o tratamento da AR. São eles: o Adalimumabe, Abatacepte, Certolizumabe, Etanercepte, Golimumabe, Rituximabe, Tocilizumabe e Infliximabe. Estes fármacos podem atuar como inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), inibidor do receptor IL-6, direcionados a células B e como bloqueadores de coestimulação. De modo geral, segundo estudos, esses fármacos apresentam maior eficácia quando comparados com a terapia convencional, considerada uma terapia muito promissora. Sua eficácia é comprovada ao apresentar maior remissão da doença, além de diminuir sintomas e proporcionar melhora física para o paciente⁽²⁵⁾.

O Abatacepte é um modulador seletivo que atua inibindo a ativação dos linfócitos T ao se ligar aos receptores CD80 e CD86, impedindo, assim, a interação com o CD28. Esse processo bloqueia o sinal coestimulante necessário para a ativação completa dos linfócitos T. Esses linfócitos, uma vez ativados, estão envolvidos na progressão da AR e são encontrados na sinóvia de pacientes com a doença. Em um estudo realizado com 115 pacientes com AR ativa, o Abatacepte demonstrou uma redução significativa na atividade da doença. A eficácia e a segurança desse medicamento foi avaliada ao longo de 52 semanas em pacientes com AR que ainda não haviam utilizado imunobiológicos. O estudo concluiu que o Abatacepte diminuiu a atividade da doença e a incapacidade física durante o período avaliado. Em outro ensaio, os resultados clínicos e radiográficos da terapia convencional (Prednisolona e Hidroxicloroquina) foram comparados com o Abatacepte. O estudo avaliou 819 pacientes com AR inicial, sem tratamento prévio e com atividade moderada a grave da doença. As taxas de remissão foram de 59,3% para os pacientes que utilizaram Abatacepte e 39,2% para aqueles tratados com a terapia convencional. Entre os

principais efeitos adversos relacionados ao uso de Abatacepte, estão a possível ocorrência de infecções graves, reações alérgicas e desenvolvimento de tumores malignos^(26, 29).

Os imunobiológicos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que é uma citocina pró-inflamatória com múltiplos alvos e interações e possui um papel bem estabelecido na patogênese da inflamação na AR. Em estudo randomizado, incluindo 3.080 pacientes com AR ativa, a utilização do Etanercepte foi associada ao aumento no nível de HDL e no nível de triglicérides dos pacientes após 4 semanas de uso, apesar disso, o medicamento mostrou-se eficaz para o tratamento da AR ao reduzir os sinais, sintomas da doença e proporcionar melhora da função física^(26, 30).

O Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 direcionado às células B, capaz de induzir a apoptose. É considerado um imunobiológico anti-linfócito B. Em um estudo, foi realizada a avaliação dos níveis de citocinas circulantes em pacientes com AR após tratamento com Rituximabe. Foram avaliadas diversas citocinas, entre elas: TNF, IL-6, IL-10, IFN- α , que apresentaram diminuição após o tratamento com Rituximabe. Não há comprovação de efeitos colaterais após o uso deste medicamento^(26,31).

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o TNF- α . Sua função é impedir a ligação do TNF- α aos seus receptores, bloqueando o sinal intracelular inicial e, assim, interrompendo a atividade biológica subsequente⁽²⁵⁾. Em um estudo de coorte, realizado por Radu e Bungau (2021), foram analisados 24 pacientes com AR, com média e alta atividade da doença, os quais tiveram respostas rápidas ao tratamento e bom efeito preventivo na degeneração articular. Com o uso de Infliximabe, os pacientes demonstraram resultados com bom perfil de eficácia, onde 37,5% dos pacientes atingiram baixa atividade da doença e 70,8% dos pacientes atingiram uma resposta EULAR moderada ou boa. Sem eventos adversos graves observados^(2,26).

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal, que se liga ao TNF- α e bloqueia sua interação com os receptores de TNF da superfície celular. Um estudo realizado por Radu e Bungau (2021) evidencia sua eficácia. Nesse estudo foi realizado um ensaio, randomizado, controlado por placebo, com 52 pacientes. Após 26 semanas, pacientes que receberam o imunobiológico apresentaram resposta significativamente melhores do que os tratados com placebo. Os resultados comprovaram,

estatisticamente, melhora no quadro da doença e segurança no uso do medicamento⁽²⁶⁾.

Os demais imunobiológicos não foram citados por falta de estudos conclusivos sobre sua eficácia e segurança no uso terapêutico na AR.

Quadro 2 – Medicamentos biológicos registrados no Brasil para tratamento da AR e seus mecanismos de ação.

Medicamento	Mecanismo de ação
Abatacepte	Inibe a ativação dos linfócitos T.
Adalimumabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular.
Certolizumabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas de TNF α solúvel e associada à membrana.
Etanercepte	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar à forma solúvel do TNF α e ao TNF α ligado à superfície celular.
Golimumabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α .
Infliximabe	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF α .
Tocilizumabe	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6).
Rituximabe	Provoca a destruição dos linfócitos B ao se ligar aos marcadores CD20.

Fonte: elaborado pela autora, 2024.

Segundo o PCDT, publicado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), são seguidas etapas e linhas terapêuticas para o tratamento medicamentoso, caso o paciente não obtenha resultados positivos com a primeira etapa e primeira linha, segue para a segunda, até que haja remissão da doença. Na primeira etapa são utilizados DMCDs sintéticos, na segunda e terceira etapa são utilizados DMCDs biológicos⁽²⁷⁾.

O uso seguro do tratamento medicamentoso exige conhecimento das suas contraindicações e seus possíveis efeitos colaterais no paciente. A importância do início do tratamento precoce e imediato se dá pelo fato de que 80% dos pacientes não tratados corretamente terão articulações desalinhadas e 40% dos pacientes serão incapazes de trabalhar e fazer suas atividades normalmente, dentro de 10 anos após o início^(5,30).

CONCLUSÃO

Este estudo baseado na revisão na literatura sobre os biomarcadores e tratamentos para a AR, evidenciou a importância de identificar biomarcadores específicos para um diagnóstico mais preciso e um acompanhamento eficaz. Com base na literatura avaliada observou-se que o anti-CCP apresenta alta especificidade, sendo um dos marcadores mais eficazes para a detecção precoce da AR, em comparação aos demais biomarcadores tradicionais, como o FR. Além disso, o avanço nas terapias, principalmente com a introdução de imunobiológicos, tem gerado melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes, aumentando as taxas de remissão e retardando a progressão da doença com mais eficiência em relação às terapias convencionais. Porém, a escolha do tratamento correto depende de uma análise individual, levando em conta a resposta do paciente e os possíveis efeitos adversos.

Embora os avanços no diagnóstico e tratamento sejam visíveis, ainda há a necessidade de estudos para o desenvolvimento de novos biomarcadores, além da potencialização de estratégias terapêuticas que possibilitam prevenir de forma mais eficiente o dano articular e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Portanto, o diagnóstico precoce juntamente com o tratamento adequado fornece um papel fundamental na prevenção da AR, destacando a importância de uma abordagem integrada entre avanços laboratoriais e inovações terapêuticas para o manejo desta doença crônica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO

Esta pesquisa não recebeu suporte financeiro para sua realização.

REFERÊNCIAS

1. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2020; 110:102392. doi:10.1016/j.jaut.2019.102392.
2. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: Na Overview. *Cells*. 2021 Oct; 10(11):2857. doi:10.3390/cells10112857.
3. Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW, Beinvoogl BC, Góez-Mogollón LM, Tan S, *et al*. Risk of serious infections associated with biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analyses. *The Journal of Pediatrics*. 2019 Jan; 204:162-171. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.08.065.
4. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 2020 Apr; 9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880.
5. Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, *et al*. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023 Feb; 8(1):68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.
6. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite reumatoide pode causar doenças paralelas [Internet]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/artrite-reumatoide-pode-causar-doencas-paralelas/>. Acesso em: 08 de outubro de 2024.
7. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco, A. Rheumatoid arthritis: extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity reviews*. 2021; 20:102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
8. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2020 Jun; 110:102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
9. Allard-Chamard H, Boire G. Serologic diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2019 Dec; 39(4):525-537. doi: 10.1016/j.cll.2019.07.002.
10. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Jama*. 2018 Oct; 320(13):1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
11. Sharif K, Sharif, A, Jumah, F, Oskouian, R, Tubbs, RS. Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clinical Anatomy*. 2018 Mar; 31(2):216-223. doi: 10.1002/ca.22980.
12. Netto FF, Alves DP, Mainardes, J, Lopes R, dos Santos TK, Jecohti VM, *et al*. Artrite reumatoide: visão ampla de abordagens atualizadas. *Rheumatoid arthritis*:

updated approaches. *Brazilian Journal of Development*. 2021; 7(6):60726-38.

doi:10.34117/bjdv7n6-447

13. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2021 Apr; 12: 626193. doi:

10.3389/fimmu.2021.626193.

14. Hemmatzadeh M, Ahangar Parvin E, Mohammadi H, Azizi G, Shomali N, Jadidi-Niaragh F. The role of immune regulatory molecules in rheumatoid arthritis:

Implication for etiopathogenesis and prospective for treatment. *Journal of Cellular Physiology*. 2022 Sep; 237(9):3541-3553. doi: 10.1002/jcp.30855.

15. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM.

Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017 Feb; 31(1):3-18. doi:

10.1016/j.berh.2017.08.003.

16. Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016 Mar-Apr; 56(2):171-177. doi: 10.1016/j.rbre.2015.10.004.

17. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2019 Jan; 59(1):2. doi: 10.1186/s42358-018-0042-8.

18. Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as diagnostic markers and mediator of joint inflammation in arthritis. *Mediators of inflammation*, 2019 Oct; 2019: 6363086. doi: 10.1155/2019/6363086.

19. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, *et al.* Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells*. 2021 Nov; 10(11):3017. doi: 10.3390/cells10113017.

20. Bason C, Barbieri A, Martinelli N, Olivieri B, Argentino G, Bartoloni E, *et al.* Identification of a novel serological marker in seronegative rheumatoid arthritis using the peptide library approach. *Frontiers in Immunology*. 2021 Oct; 12:753400. doi: 10.3389/fimmu.2021.753400.

21. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor. *Journal of experimental medicine*. 2016 Sep; 213(10):1937-1950. doi: 10.1084/jem.20160792.

22. Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, *et al.* Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *RMD open*. 2023 Aug; 9(3):2817. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002817.
23. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb; 51(1):219-229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
24. Sciascia S, Bizzaro N, Meroni PL, Dimitrios B, Borghi MO, Bossuyt X, *et al.* Autoantibodies testing in autoimmunity: Diagnostic, prognostic and classification value. *Autoimmunity Reviews*. 2023 Jul; 22(7):103356. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103356.
25. Ministério da Saúde. Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento imediato são fundamentais para controle da dor nas articulações [Internet]. Governo do Brasil. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/outubro/artrite-reumatoide-diagnostico-e-tratamento-imediato-sao-fundamentais-para-controle-da-dor-nas-articulacoes>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.
26. Morais ITP, Viana JB, Almeida LLF, Faria MSS, Pinto EMH. Use of immunobiologicals in the Rheumatoid Arthritis treatment. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023 Oct; 5:25254-25270. doi:10.34119/bjhrv6n5-367.
27. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, *et al.* Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022 Dec; 13:1051082. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051082.
28. CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec>. Acesso em: 05 de outubro de 2024.
29. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan; 22(2):686. doi: 10.3390/ijms22020686.
30. Jin K, Luo Z, Zhang B, Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018 Jan; 8(1):23-33. doi: 10.1016/j.apsb.2017.12.002.

31. Abdelhafiz D, Baker T, Glasgow DA, Abdelhafiz A. Biomarkers for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis—a systematic review. *Postgraduate Medicine*. 2023 Apr; 135(3):214-223. doi: 10.1080/00325481.2022.2052626.

ANEXOS

ANEXO A – Normas da revista para submissão do artigo.

NORMAS DA REVISTA

O presente trabalho é apresentado sob a forma de um artigo científico, seguindo as normas estabelecidas pela Revista Brasileira de Análises Clínicas ([Instruções aos autores com layout.cdr](#)).

QUESTÕES ÉTICAS:

Ao submeter o original do manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. Todos os autores deverão assinar e encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais, assumindo formalmente a autoria pelo manuscrito e oficializando a cessão dos direitos autorais. As opiniões, asserções e conclusões emitidas nos manuscritos, bem como a veracidade das informações e citações bibliográficas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

ELEMENTOS TEXTUAIS:

Os artigos de revisão devem conter: título, título abreviado, nome dos autores e suas informações, resumo/abstract, introdução, materiais e métodos, resultados e discussão, conclusão, conflitos de interesse, suporte financeiro, agradecimentos e as referências. O texto deve ser redigido utilizando a fonte Arial, tamanho 12, espaçamento de linhas 1,5 (espaçamento zero antes e depois), e margens personalizadas em 2,5 em todas as direções.

Título completo

O limite é 250 caracteres, incluindo espaços. Evitar abreviações e nomes de espécies ou palavras em latim deverão vir em letra minúscula e em itálico.

Título abreviado

O limite é 40 caracteres incluindo espaços.

Resumo/abstract

Deve haver uma versão do Resumo em português e outra em inglês (abstract), com até 250. Ambas as versões devem ter exatamente o mesmo conteúdo.

Descritores

Para artigos em português devem ser indicados entre 3 a 5 descritores, extraídos do vocabulário "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), elaborado pela BVS/Bireme (<http://decs.bvs.br/>).

Texto principal

Deve ser dividido em subtítulos, contendo até 5.000 palavras. Para artigos de revisão, os resultados e discussão podem ser combinados. Deve ser explícito os conflitos de interesse e suporte financeiro, não havendo deverá ser escrito "Não há conflitos de interesse" e declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Tabelas

As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior. Não utilizar traços internos horizontais ou verticais. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com letras minúsculas, excetuando se as letras do início das palavras e as siglas, espaçamento entre linhas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entre linhas 1,5, sem recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17 cm. Se a tabela for extraída de outro trabalho publicado previamente, a fonte deve ser mencionada.

Figuras

Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte superior. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato "jpg" "tif" ou "png" e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. Os gráficos deverão ser preparados nos programas Microsoft Word ou Excel em formato "docx" ou "xls" respectivamente. Não serão aceitas figuras salvas como imagem.

Referências

Deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver, publicado em *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE).

Citação no texto

Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o sistema de chamada numérico. Neste sistema, as citações dos documentos deverão ter numeração única e consecutiva, indicada pelo número arábico da referência em expoente (sobrescrito) e entre parênteses, antes da pontuação no texto. Os autores serão numerados por ordem de sua citação no texto, independentemente da ordem alfabética. As referências citadas em legendas de tabelas e figuras deverão manter a sequência com as referências citadas no texto. O mesmo trabalho mencionado mais de uma vez deverá manter, sempre que aparecer, o primeiro número a ele atribuído.

ANEXO B – Termo de Submissão com a Declaração de Responsabilidade, Conflitos de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais.

Declaração de Responsabilidade, Conflitos de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais

Os autores abaixo assinados vimos submeter o artigo intitulado "Avaliação de biomarcadores e tratamento da artrite reumatoide: revisão da literatura" à apreciação do Corpo Editorial da Revista Brasileira de Análises Clínicas - RBAC para sua publicação. Nesta oportunidade, declaramos estar de acordo com que os direitos autorais referentes ao artigo em tela tornem-se propriedade exclusiva da RBAC desde sua submissão, sendo vedada a reprodução total ou parcial, em qualquer meio de divulgação, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e concedida pela editoria da RBAC. Declaramos também que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros e que seu conteúdo é de inteira responsabilidade dos autores. Declaramos ainda que este é um trabalho original e que não foi publicado anteriormente e nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, tanto no formato impresso quanto no eletrônico. Os autores confirmam estar cientes e concordantes com a publicação do artigo na RBAC e afirmam não haver qualquer tipo de conflito de interesse do tema abordado no artigo com pessoas, entidades ou instituições.

Nome dos autores e assinaturas:

1. Luiza Eberhardt
2. Liliana Portal Weber

Data: 22 / 11 / 2024 .