



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

LOUISE FERNANDES CAETANO

**AVALIAÇÃO DA ONCOSTATINA M E SEUS RECEPTORES COMO POSSÍVEIS
BIOMARCADORES PARA A ARTRITE REUMATOIDE**

Recife
2021

LOUISE FERNANDES CAETANO

**AVALIAÇÃO DA ONCOSTATINA M E SEUS RECEPTORES COMO POSSÍVEIS
BIOMARCADORES PARA A ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde

Orientador: Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta

Coorientador: Dr. Eraldo Fonseca dos Santos Júnior

Recife

2021

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário: Marcos Antonio Soares da Silva
CRB4/1381

Caetano, Louise Fernandes.

Avaliação da oncostatina M e seus receptores como possíveis biomarcadores para a artrite reumatoide. / Louise Fernandes Caetano – 2021.

87 f. : il., fig.; tab.

Orientadora: Maira Galdino da Rocha Pitta.

Coorientador: Eraldo Fonseca dos Santos Júnior.

Mestrado (dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, 2021.

Inclui: referências, apêndices e anexos.

1. Citocina. 2. Imunologia. 3. Oncostatina M. 4. Reumatologia. I. Pitta, Maira Galdino da Rocha. (Orient.). II. Santos Júnior, Eraldo Fonseca dos. (Coorient.). III. Título.

LOUISE FERNANDES CAETANO

**AVALIAÇÃO DA ONCOSTATINA M E SEUS RECEPTORES COMO POSSÍVEIS
BIOMARCADORES PARA A ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovada em: 19/11/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maira Galdino da Rocha Pitta (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Michelly Cristiny Pereira (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr^a. Amanda Pinheiro de Barros Albuquerque (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr^a. Sayonara Maria Calado Gonçalves (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por todas as graças. Pela força e coragem para lutar cada dia pelos meus sonhos.

A minha mãe, Cláudia Fernandes Ferreira, que sempre me apoiou e me ajudou a chegar até aqui. Pelas idas e vindas de João Pessoa à Recife, por sempre me ouvir em todos os momentos. Sem ela, eu nada seria. Obrigada por tudo. Amo você.

A minha avó Avani Fernandes Ferreira (*in memoriam*). Obrigada por tudo o que você me ensinou. Você sempre foi a minha força para chegar até onde cheguei. A minha bisavó Maria das Dores Fernandes (*in memoriam*), que sempre torceu pelo meu crescimento profissional e pessoal, dedico a senhora esse momento. Obrigada por sempre me incentivar a estudar e realizar meus sonhos, que também eram seus. Ao meu bisavô, José Manoel Fernandes (*in memoriam*) que sempre me apoiou e me ajudou em todos os momentos. Obrigada por tudo. Sempre amarei vocês.

A minha orientadora, Professora Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta pelos ensinamentos, orientação, por ter acreditado em mim, pelo apoio e sabedoria transmitida. Obrigada por tudo.

Ao meu co-orientador, Dr. Eraldo Fonseca dos Santos Junior que sempre me ajudou em todos os momentos. Por todo apoio em cada momento que esse trabalho foi construído, pelas conversas, discussões acerca do trabalho e por me incentivar a crescer cada vez mais como pesquisadora.

A Paulo Germano, secretário do PPGIT, que sempre esteve presente para solucionar qualquer problema. Por ser um profissional ímpar.

A todos do Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), pelo apoio antes mesmo do meu ingresso ao mestrado. Pelos ensinamentos, contribuições, momentos de descontração. Em especial meu muito obrigada à Anderson Rodrigues, Kalebe de Paula, Maria Andreza e Vanessa Carvalho pelo apoio e colaboração durante o processo de construção dessa dissertação.

Ao Hospital das Clínicas de Pernambuco, Departamento de Reumatologia e aos voluntários da pesquisa, peça fundamental para a realização do trabalho.

Obrigada a todos.

RESUMO

A artrite reumatoide é uma das doenças reumatológicas mais prevalentes atingindo cerca de 1% da população mundial, sendo as mulheres três vezes mais atingidas do que os homens. No que diz respeito a fisiopatologia, a presença da sinovite se mostra como uma característica marcante da doença, além da atuação de autoanticorpos. As citocinas apresentam também papel de destaque, sendo TNF- α , IL-6 e IL-17 já bem descritas. A Oncostatina M (OSM) é uma citocina integrante da família da IL-6 que apresenta como funções a produção de outras citocinas, proliferação celular e degradação óssea e cartilaginosa. O objetivo do trabalho foi avaliar os níveis de OSM, sgp130, sOSMR e sLIFR no soro de pacientes, e correlacioná-los com parâmetros clínicos da doença. Também foram objetivos do estudo a determinação de parâmetros de acurácia dos níveis da citocina e seu receptor sOSMR. Foi coletado e processado o sangue de 69 pacientes e controles saudáveis para obtenção do soro. Posteriormente avaliamos por ELISA os níveis séricos de OSM, sgp130, sOSMR e sLIFR. A presença de OSM não foi observada em pacientes e grupo controle. Os níveis de sOSMR foram identificados em pacientes e controles, sendo estes últimos em níveis maiores. Quando correlacionados com parâmetros clínicos, sOSMR mostrou correlação com o Clinical Disease Activity Index (CDAI) e Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) dos pacientes. Os níveis de sgp130 foram detectados em pacientes e controles saudáveis, sendo níveis maiores observados em pacientes. Foi visto que sgp130 apresentou correlação com a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) dos pacientes. Os níveis de sLIFR se mostraram elevados em pacientes quando comparados com o grupo controle. Não foram achados correlações significativas entre LIFR e parâmetros da doença. Estudos de acurácia foram realizados para identificar a capacidade de distinção de sOSMR para AR e pacientes com esclerose sistêmica (ES), espondilite anquilosante (EA), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e controles saudáveis. O sOSMR apresentou uma área sob a curva (AUC) boa para distinguir AR e ES e AUC moderada na distinção entre AR e indivíduos saudáveis. Nossos achados indicam os receptores sOSMR e sgp130 como candidatos a biomarcadores na artrite reumatoide.

Palavras-chave: Citocina. Imunologia. Oncostatina M. Reumatologia.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is one of the most prevalent rheumatic diseases, affecting approximately 1% of the world population, with women being three times more affected than men. With regard to pathophysiology, the presence of synovitis is shown to be a hallmark of the disease, in addition to the action of autoantibodies. Cytokines also play a prominent role, with TNF- α , IL-6 and IL-17 already well described. Oncostatin M (OSM) is a cytokine that is part of the IL-6 family. Its functions are the production of other cytokines, cell proliferation and bone and cartilage degradation. The aim of this study was to evaluate the levels of OSM, sgp130, sOSMR and sLIFR in the serum of patients, and correlate them with clinical parameters of the disease. The objective of the study was also to determine the accuracy parameters of the cytokine levels and its sOSMR receptor. Blood from 69 healthy patients and controls was collected and processed to obtain serum. Afterwards, we evaluated by ELISA the serum levels of OSM, sgp130, sOSMR and sLIFR. The presence of OSM was not observed in patients and control group. sOSMR levels were identified in patients and controls, the latter being at higher levels. When correlated with clinical parameters, sOSMR showed correlation with the patients' Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). sgp130 levels were detected in patients and healthy controls, with higher levels being observed in patients. It was seen that sgp130 correlated with the Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) of the patients. sLIFR levels were shown to be elevated in patients when compared to the control group. No significant correlations were found between LIFR and disease parameters. Accuracy studies were performed to identify the distinguishing ability of sOSMR for RA and patients with systemic sclerosis (SS), ankylosing spondylitis (AS) and healthy controls. The sOSMR showed an area under the curve (AUC) good to distinguish RA and ES and moderate AUC to distinguish between RA and healthy individuals. Our findings indicate the sOSMR and sgp130 receptors as candidate biomarkers in rheumatoid arthritis.

Keywords: Citokine. Immunology. Oncostatin M. Rheumatology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Incidência em escala mundial de novos casos de artrite reumatoide até 2019	19
Figura 2 –	Mortalidade em escala mundial de pacientes com artrite reumatoide até 2019	20
Figura 3 –	Produção de OSM e diversidade de processos fisiológicos realizados pela citocina	27
Figura 4 –	Transdução de sinal mediada por OSM através de LIFR e OSMR	29
Figura 5 –	Curva ROC para sOSMR distinguir AR de doenças reumatológicas e controles saudáveis	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Citocinas envolvidas na patogênese da artrite reumatoide	26
------------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Níveis séricos de sOSMR no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis)	42
Gráfico 2 –	Correlação entre os níveis de sOSMR com o edema de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0249$)	44
Gráfico 3 –	Correlação entre os níveis de sOSMR com o EVAm de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0311$; EVAm = Avaliação global do médico da atividade da doença)	45
Gráfico 4 –	Correlação entre os níveis de sOSMR com o CDAI de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0453$; CDAI: <i>Clinical disease activity index</i>)	45
Gráfico 5 –	Correlação entre os níveis de sOSMR com o HAQ de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0045$; HAQ: Questionário de avaliação de saúde)	47
Gráfico 6 –	Níveis séricos de sgp130 no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis)	50
Gráfico 7 –	Correlação entre os níveis de sgp130 com o VHS de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0205$; VHS: Velocidade de hemossedimentação)	52
Gráfico 8 –	Níveis séricos de sLIFR no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis)	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Critérios da ACR e EULAR (2010) para o diagnóstico da artrite reumatoide	31
Tabela 2 –	Cálculo do CDAI (EVAp = Avaliação global do paciente da atividade da doença; EVAm = Avaliação global do médico da atividade da doença)	33
Tabela 3 –	Cálculo do DAS28	33
Tabela 4 –	Características clínicas e laboratoriais de pacientes com artrite reumatoide e controles saudáveis (n= 65, respectivamente)	39
Tabela 5 –	Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sOSMR no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p	43
Tabela 6 –	Acurácia dos níveis séricos de sOSMR em distinguir pacientes com AR de pacientes com outras doenças reumatológicas e controles saudáveis (ES: Esclerose sistêmica; EA: Espondilite anquilosante; CONT: Controle saudável; LR: Likelihood ratio)	48
Tabela 7 –	Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sgp130 no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p	52
Tabela 8 –	Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sLIFR no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA	Anticorpo de proteína citrulinada
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINES	Antiinflamatórios não esteroides
anti-CCP	Anticorpo proteico anti-citrulinado
Anti-MCV	Vimentina citrulinada mutada
AR	Artrite reumatoide
AUC	<i>Area under the curve</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CONT	Controles
DAS28	Disease Activity Score
DMARDS	Drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença
EA	Espondilite anquilosante
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinases
ES	Esclerose sistêmica
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVAm	Avaliação global do médico da atividade da doença
EVAp	Avaliação global do paciente da atividade da doença
FR	Fator Reumatoide
gp130	Glicoproteína 130
HAQ	Questionário de Avaliação de Saúde
HLA-DR	<i>Human Leukocyte Antigen – DR isotype</i>
IL	Interleucina
JAK-STAT	<i>Janus kinases-Signal transducer and activator of transcription proteins</i>
LIFR	Receptor do Fator Inibidor da Leucemia
MMP	Metaloproteinases de matriz
OSM	Oncostatina M
OSMR	Receptor da Oncostatina M
PCR	Proteína C Reativa
PI3K/AKT	Fosfatidilinositol 3-quinase/Proteína quinase B

PKC δ	Proteína quinase C-delta
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Assessment Index</i>
sgp130	Receptor solúvel da glicoproteína 130
sLIFR	Receptor solúvel do Fator Inibidor da Leucemia
sOSMR	Receptor solúvel da Oncostatina M
TLRs	Receptores do tipo Toll
TNF	Fator de necrose tumoral
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	16
1.1.1 Objetivo geral	16
1.1.2 Objetivos específicos	16
 2 REFERENCIAL TEÓRICO	 17
2.1 ARTRITE REUMATÓIDE	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE	18
2.3 FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE	21
2.3.1 Vias imunológicas adaptativas	22
2.3.2 Ativação do sistema imune inato	23
2.3.3 Citocinas envolvidas na patogênese da artrite reumatoide.....	24
2.4 ONCOSTATINA M	26
2.4.1 Glicoproteína 130 (gp130)	29
2.4.2 Receptor da Oncostatina M (OSMR)	30
2.4.3 Receptor do Fator Inibidor da Leucemia (LIFR)	30
2.5 DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE	31
2.6 TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE	33
2.6.1 Tratamento dos sintomas	34
2.6.2 Drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDS)	34
2.6.3 Terapia biológica	35
2.6.4 Glicocorticoides	35
 3 METODOLOGIA	 36
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	36
3.3 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO	37
3.4 ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA (ELISA)	37
3.5. CÁLCULO DOS INDICADORES DE ACURÁCIA	37
3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	38

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	39
4.2 NÍVEIS DE OSM	40
4.3 NÍVEIS DE sOSMR	41
4.3.1 Avaliação sérica de sOSMR em pacientes com artrite reumatoide em comparação com grupo controle.....	41
4.3.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sOSMR e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide	43
4.3.3 Parâmetros de acurácia de sOSMR em pacientes com artrite reumatoide comparados com outras doenças reumatológicas.....	47
4.4 NÍVEIS DE sgp130	49
4.4.1 Avaliação sérica de sgp130 em pacientes com artrite reumatoide em comparação com grupo controle.....	49
4.4.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sgp130 e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide	51
4.5 NÍVEIS DE sLIFR	53
4.5.1 Avaliação sérica de sLIFR em pacientes com artrite reumatoide em comparação com grupo controle.....	53
4.5.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sLIFR e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide	54
5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICES	69
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69

APÊNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA IMMUNOBIOLOGY	72
ANEXOS	85
ANEXO A - FICHA CLÍNICA DE ATENDIMENTO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO	85
ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO DE HAQ	86
ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	87

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica, progressiva e debilitante. Dentre os principais sintomas causados pelos danos articulares, a dor, rigidez, inchaço e sensibilidade das articulações afetadas são os que mais se destacam. O acometimento articular pode levar a degeneração da cartilagem e degradação óssea, fazendo com que o paciente acometido perca a capacidade de executar atividades diárias, prejudicando assim sua qualidade de vida (TOLBOOM et al., 2005; SULLIVAN et al., 2010; SINGH et al., 2016).

A AR altera o sistema de defesa do corpo, desregulando a imunidade inata e a adquirida, resultando na infiltração de linfócitos B e T ativados, células plasmáticas, macrófagos e mastócitos na membrana da cápsula sinovial (SMOLEN et al., 2012). Além das células citadas, os osteoclastos, condrócitos e fibroblastos auxiliam na destruição óssea e cartilaginosa e participam do processo inflamatório agravante (ALAM et al., 2017). As citocinas são consideradas potencialmente candidatas a serem biomarcadores de excelência para a AR (BRZUSTEWICZ et al., 2015; ALAM et al., 2017), uma vez que atuam diretamente na patogenicidade da doença.

Os exames laboratoriais para diagnóstico adequado da AR no estágio inicial raramente são conclusivos, uma vez que na prática clínica é avaliada a presença da sinovite e a radiografia, dessa forma não é possível detectar a destruição precoce das articulações (HEARD et al., 2014). Diante disso, dosar os níveis séricos de citocinas em pacientes pode ser um método de diagnosticar as doenças reumatológicas autoimunes (DRAIs). Os biomarcadores também podem ser ferramentas promissoras para prever quais pacientes são mais propensos a responder a determinados tratamentos, o que ajudaria na personalização da terapia.

Dentre as citocinas atuantes na AR, a Oncostatina M (OSM) faz parte da superfamília da interleucina-6 (IL-6), desempenhando suas funções quando ligada aos seus receptores (RICHARDS, 2013). Estudos mostram que OSM desempenha seus papéis como uma citocina pró-inflamatória atuando na destruição articular e degeneração óssea (WEST; OWENS; HEGAZY, 2018). Nessa perspectiva, o presente estudo visa avaliar a produção de OSM e seus receptores (sOSMR, sgp130 e sLIFR) como possíveis biomarcadores para a AR, uma vez que quanto mais rápido for seu diagnóstico/tratamento, maiores serão as chances de controle e consequentemente de melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Avaliar a Oncostatina M (OSM) e seus receptores (sgp130, sOSMR e sLIFR) como biomarcadores da artrite reumatoide (AR) em sangue periférico de pacientes do setor de reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC/UFPE)

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar níveis séricos de OSM, sgp130, sOSMR e sLIFR no soro de pacientes portadores de AR e correlacioná-los com parâmetros clínicos de acompanhamento e de desfecho;
- Determinar parâmetros de acurácia dos níveis de OSM e sOSMR na identificação de pacientes portadores de artrite reumatoide.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, sistêmica e debilitante considerada uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). A AR é caracterizada pela poliartrite inflamatória, acometendo principalmente as pequenas articulações das mãos e dos pés. As articulações dos punhos, cotovelos, ombros, quadris, joelhos e tornozelos também são comumente afetadas (ENGLAND et al., 2018; SAFIRI et al., 2019; CHAUHAN et al., 2020), promovendo dor e rigidez. Vale salientar que a medida que a doença progride, pode-se gerar destruição óssea e cartilaginosa (COCK; HYRICH, 2018). Além das articulações, a AR também pode apresentar nódulos extra-articulares, acarretando um mau prognóstico da doença (CHOUDHARY; BHATT; PRABHAVALKAR, 2018).

A AR tem um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, já que comumente se apresenta na fase ativa dos indivíduos, causando limitações funcionais. À medida que a doença se agrava, os indivíduos diminuem a capacidade de realizar atividades diárias provocando um impacto pessoal e socioeconômico (GOMES et al., 2018). De acordo com estudos acerca da relação da AR e o trabalho, percebe-se que a progressão da doença afeta em aproximadamente 44% na incapacidade de trabalho em pacientes com 15 anos de diagnóstico da doença (XAVIER et al., 2019).

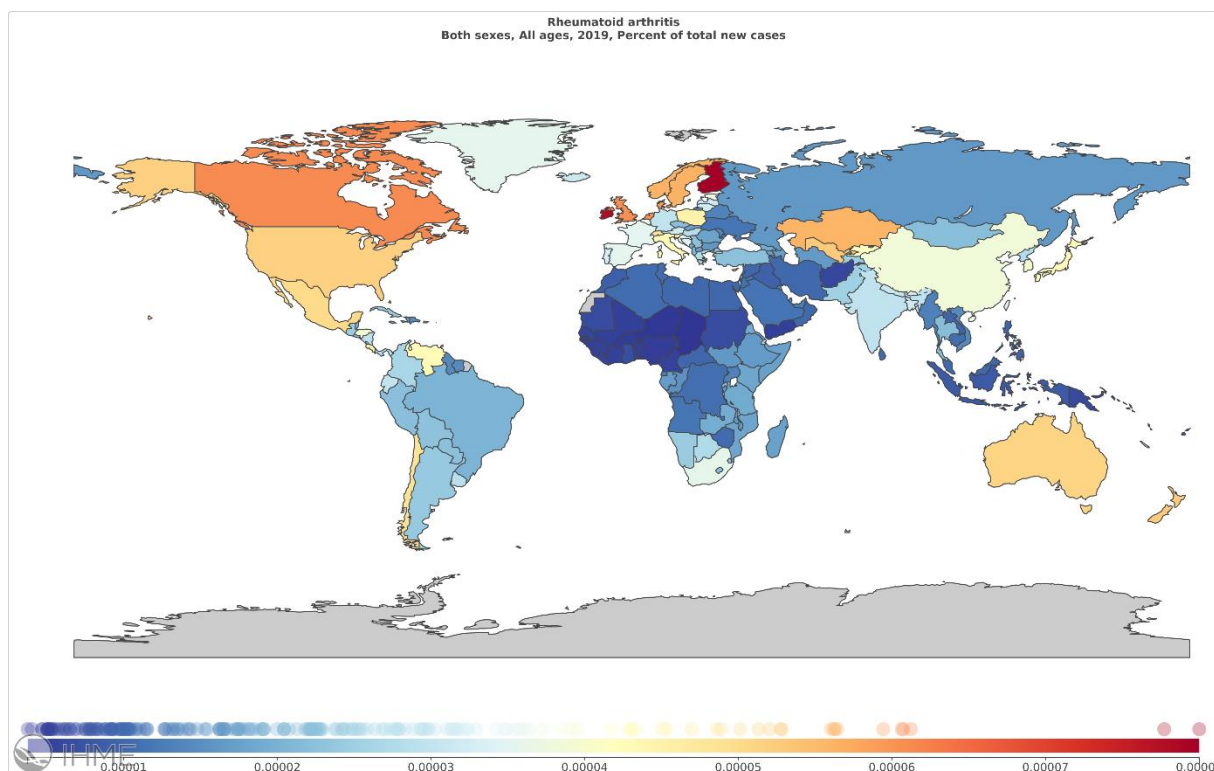
A etiologia da doença é desconhecida, mas estudos apontam que a associação de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais são os grandes causadores da AR (CHAUHAN et al., 2020). De acordo com Deane et al. (2017), a genética se mostra como um dos fatores causadores da AR. A concordância da doença entre gêmeos idênticos é de aproximadamente 15% e, com relação a herdabilidade geral, estudos mostram uma estimativa de até 66% (SCHERER; HÄUPL; BURMESTER, 2020). É de conhecimento que o aparecimento da doença tenha relação com o Antígeno Leucocitário Humano relacionados ao Antígeno D (HLA-DR) (FONTECCHIO et al., 2007).

A epigenética também vem sendo estudada a fim de entender o seu papel no desenvolvimento da AR. Pesquisas apontam que a metilação do DNA e modificação de histonas afetam vias inflamatórias, podendo estas serem alteradas na AR (NEMTSOVA et al., 2019). Já os fatores de risco ambientais, incluem obesidade, poluição e o uso de cigarros. Um estudo sueco mostrou que cerca de um terço do risco em desenvolver a AR estava atrelado ao tabagismo (ANDERSON et al., 2016).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A AR afeta cerca de 1% da população mundial (**Figura 1**), podendo atingir homens e mulheres, porém estas últimas são as mais afetadas (LEE; WEINBLATT, 2001), corroborando com estudos que demonstram que doenças autoimunes costumam ser mais frequentes em mulheres (ENGLAND et al., 2018). Pesquisas mostram que os fatores hormonais poderiam ser apontados como justificativa para as mulheres serem mais afetadas do que os homens, chegando estas a apresentarem três vezes mais a doença do que os mesmos (OTÓN; CARMONA, 2020). Dessa forma, os fatores hormonais, juntamente com os fatores genéticos e ambientais, poderiam causar disfunção do sistema imunológico (FAVALLI et al., 2018).

Figura 1. Incidência em escala mundial de novos casos de artrite reumatoide até 2019.



Incidência de artrite reumatoide em ambos os sexos e todas as idades em 2019. Número de casos por 100.000 habitantes dada de porcentagem, regiões com maiores porcentagens apresentam um número maior de novos casos registrados.

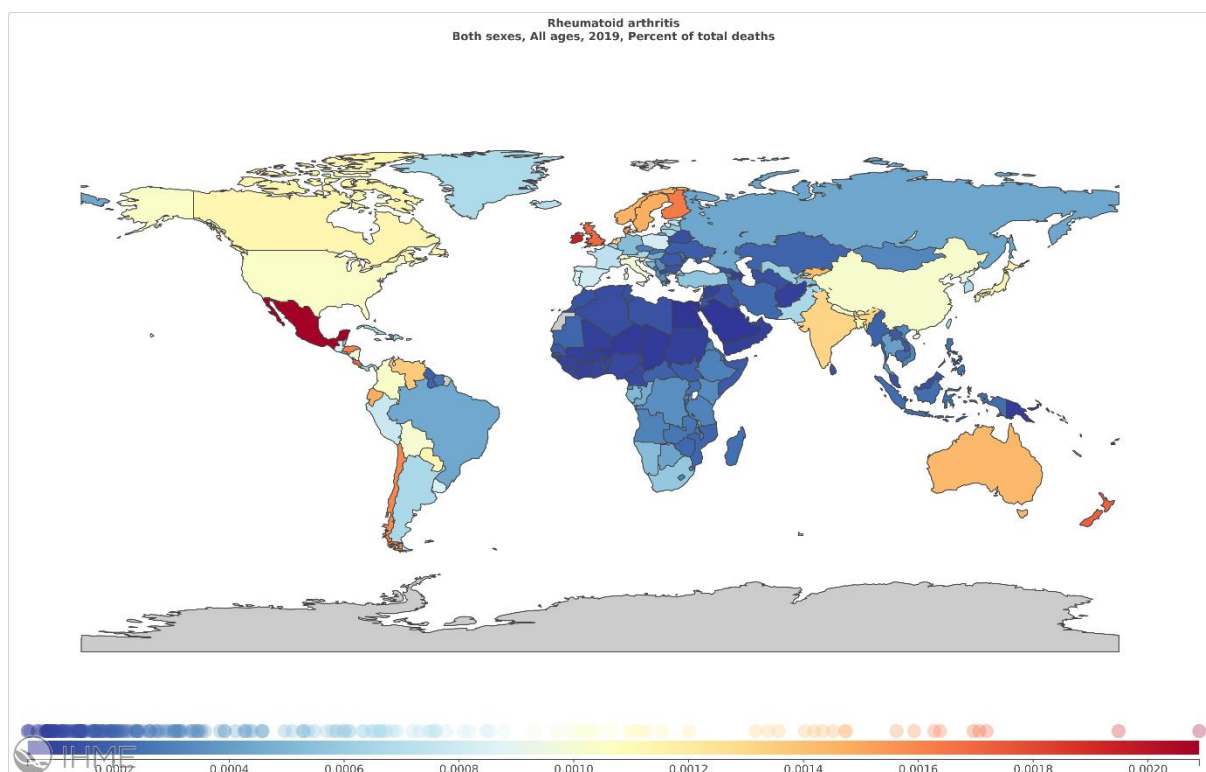
Fonte: GBD Compare (2021).

Apesar de ser mais comum em indivíduos com idade entre 40 e 60 anos, a AR atinge pessoas das mais variadas faixas etárias (VAN DER WOUDE; VAN DER HELM-VAN, 2018). A incidência de AR apresenta variações geográficas e também temporal. Estudos demonstram que o motivo para essa variação pode ser o fato de que fatores genéticos e ambientais podem influenciar nos casos da doença (MYASOEDOVA et al., 2020). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 0,5% de casos de AR (GOMES et al., 2018; LOMONTE et al., 2018). Percebe-se uma falta de estudos epidemiológicos no Brasil, bem como no Estado de Pernambuco, dados esses que são essenciais para o planejamento e investimento em políticas públicas, além do rastreamento da população afetada, trazendo assim dados acerca de incidência, características demográficas, entre outros aspectos.

No tocante a taxa de mortalidade (**Figura 2**), percebe-se que a mesma é duas vezes maior em pacientes com AR, além de uma expectativa de vida diminuída entre 3 e 10 anos quando comparado a população que não apresenta a doença (MYASOEDOVA et al., 2010). Pesquisas relacionam elevada taxa de mortalidade em

pacientes de AR com doenças cardiovasculares, sendo esta uma das principais causas de mortes (10% a 30%) nestes pacientes (BLUM; ADAWI, 2019). Dentre os riscos cardiovasculares existentes, pode-se destacar a cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (ROMANO et al., 2018).

Figura 2. Mortalidade em escala mundial de pacientes com artrite reumatoide até 2019.



Mortalidade por artrite reumatoide em ambos os sexos e todas as idades em 2019. Número de mortes por 100.000 habitantes dada em porcentagem, onde regiões com maiores porcentagens apresentam um número maior de mortes por doença registrados.

Fonte: GBD Compare (2021).

Além de doenças cardiovasculares, o câncer, infecções e doenças respiratórias também são apontadas como grandes causadores de mortes em pacientes de AR (CARMONA et al., 2010; VAN DEN HOEK et al., 2016). A presença de comorbidades está associada a um pior prognóstico em pacientes com AR, incluindo uma baixa qualidade de vida, declínio funcional, incapacidade física aumentada, taxa de remissão mais baixa e uma elevada taxa de mortalidade (KRONZER et al., 2019).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

O tecido sinovial é formado por células denominadas sinoviócitos e macrófagos intercalados. Os sinoviócitos podem ser divididos em sinoviócitos do tipo A que compreende linhagens de monócitos e macrófagos e os sinoviócitos do tipo B que apresentam origem mesenquimal e recebem a denominação de sinoviócitos do tipo fibroblasto (ASIF AMIN; FOX; RUTH, 2017). O tecido sinovial tem como função fornecer nutrientes para a cartilagem avascular, além de minimizar atritos que ocorrem durante a movimentação da articulação. Também é função da sinóvia a secreção de um líquido rico em glicoproteína que atua na lubrificação da cavidade articular e nutre a cartilagem. (ORR et al., 2017; VEALE; ORR; FEARON, 2017).

A articulação é um ambiente susceptível a pequenos traumas, movimentos e suporte de pesos. Diante disso, a cartilagem articular precisa constantemente passar por remodelações, síntese e degradação, mantendo assim a homeostase normal da articulação sinovial. Para manter a expressão normal da lubrificação protetora da articulação, é necessária a secreção de fibroblastos e regulação por citocinas, fatores de crescimento e duas vias de sinalização (NIRDERLA-BIELINSKA et al., 2009). As citocinas e os fatores de crescimento se fazem presentes na sinóvia e no líquido sinovial através da filtração do plasma ou secreção de macrófagos, fibroblastos, condrócitos e tecido conjuntivo (SMITH et al., 2003). Diversas vias importantes são ativadas através da cascata inflamatória que envolve citocinas, além de outras moléculas pró-inflamatórias. Dentre as vias de sinalização específicas, destaca-se o HIF e JAK-STAT. Além disso, é observado o aumento de enzimas degradantes da matriz na AR, como por exemplo a metaloproteinase-1 e 3 da matriz (MMPs) (VEALE; ORR; FEARON, 2017).

A sinovite consiste na infiltração de leucócitos no compartimento sinovial e esse acúmulo é reflexo de migração celular e não de proliferação local (SELLAM; BERENBAUM, 2010). Essa migração celular observada é proveniente da ativação endotelial em microvasos do compartimento sinovial, aumentando assim a expressão de moléculas de adesão como integrinas e selectinas, além de quimiocinas (FIRESTEIN; MCINNES, 2017). Dentre as características da sinovite, pode-se destacar também a angiogênese induzida por citocinas e condições de hipóxia e também linfangiogênese insuficiente, limitando assim a saída celular. A AR tem seu início a partir da ativação de células do sistema imunológico, seguida dessa

infiltração na sinóvia (MCINNES; SCHETT, 2011), onde leva à formação do *pannus* (exsudato inflamatório) e destruição da cartilagem e osso, provocando dor e perda da função articular (SIOUTI; ANDREAKOS, 2019).

Além da sinovite, outra característica marcante da AR é a presença de autoanticorpos, prevalente em 50% a 80% dos pacientes com AR (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). Estes autoanticorpos permitem identificar subgrupos de pacientes que apresentam não só fatores de risco em comum, mas também o curso clínico da doença (DERKSEN; HUIZINGA; VAN DER WOOD, 2017). Dentre os autoanticorpos mais conhecidos, o fator reumatoide (FR) e o anticorpo proteico anti-citrulinado (anti-CCP) são os utilizados na clínica, trazendo informações acerca de condições clínicas e fisiopatológicas dos pacientes (ZAMANPOOR, 2018).

Diante desse contexto, a AR pode ser dividida em duas fases, a pré-artrite e a artrite reumatoide estabelecida. Na fase de pré-artrite, mediadores imunológicos como anticorpos e citocinas podem ser facilmente detectados. Nessa primeira fase, o paciente ainda não apresenta os danos articulares (FIRESTEIN; MCINNES, 2017). Já a segunda fase, a fase da artrite reumatoide estabelecida, é caracterizada pelo grave dano articular, com a presença da inflamação crônica com a formação da sinovite. (HEARD et al, 2014; LIU et al, 2019). A pré-artrite tem sido alvo de diversas pesquisas, já que, compreender os mecanismos patológicos associados as alterações nas funções das células imunes, bem como as mudanças que ocorrem nas vias de sinalizações, são de extrema importância para descobrir novos alvos terapêuticos na doença (VEALE; ORR; FEARON, 2017). A transição de fases ocorre quando todos os fatores da fase de pré-artrite se tornam saturados e o corpo perde a tolerância. Essa transição pode ser ocasionada por pequenos traumas, infecções, hormônios ou fatores psicológicos (ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017).

2.3.1 Vias imunológicas adaptativas

A genética da AR e a presença de autoanticorpos colocam a imunidade adaptativa como centro da patogênese inicial, porém, o papel dos linfócitos T ainda não é totalmente entendido (MCINNES; SCHETT, 2011). Geralmente considerada como uma doença conduzida principalmente por linfócitos T auxiliares do Tipo 1, estudos têm sido voltados para o papel dos linfócitos T auxiliares do Tipo 17 (Th17),

na AR, que produzem IL-17, IL-17F, IL-21 e IL-22 e fator de necrose tumoral α (TNF α) (ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017).

Os fatores de crescimento derivados de células dendríticas, macrófagos e IL-1 β , IL-6, IL-21 e IL-23, oferecem um meio propício para a diferenciação Th17, além de suprimir a diferenciação de células T reguladoras (YASUDA; TAKEUCHI; HIROTA, 2019). Dessa forma, a homeostase das células T são modificadas rumo à inflamação. Estudos tem tido a IL-17A como alvo em ensaios clínicos, já que a mesma parece realizar sinergia com TNF α e IL-11, promovendo ativação de fibroblastos e condrócitos (ZIOLKOWSKA et al., 2000). Quando detectadas em tecidos de pacientes com AR, as células T reguladoras aparentam ter funções limitadas. A ativação de macrófagos mediada por antígeno não específico é proveniente de uma via patogênica adicional, sendo esta ativação mediada pelo contato com linfócitos T e fibroblastos através de interações entre CD40 e CD40 ligante, CD200 e CD200 ligante, molécula de adesão intracelular 1 e antígeno associado à função leucocitária 1 (GENOVESE et al., 2010; MCINNES; SCHETT, 2011).

A imunidade adaptativa humoral também tem papel fundamental no desenvolvimento da AR através da produção de autoanticorpos, como o FR (OHATA et al., 2005). Os linfócitos B são localizados principalmente em agregados de linfócitos T-linfócitos B ou como folículos linfóides terciários (ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017). O papel patogênico de linfócitos B CD20+ foi observado através do uso de Rituximabe em pacientes com AR (EDWARDS et al., 2004). Achados clínicos mostraram que a atuação dos linfócitos B na AR vão além de produção de autoanticorpos, sendo estes também responsáveis pela apresentação de autoantígenos e produção de citocinas, como a IL-6, TNF α e linfotóxina- β (MCINNES; SCHETT, 2011).

2.3.2 Ativação do sistema imune inato

A imunidade inata tem sua contribuição na patogênese da AR e estudos voltados para entender melhor os mecanismos que ocorrem têm crescido ao longo dos anos (PICERNO et al., 2015). A ativação do sistema imune inato leva à liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que contribuem para o início e perpetuação da inflamação observada na AR (KLINMAN, 2003).

Na membrana sinovial é possível encontrar uma grande variedade de células efetoras inatas, dentre elas macrófagos, mastócitos e células *natural killers* (NK)

(CORNISH et al., 2009). Em relação aos neutrófilos, estes podem ser encontrados principalmente no líquido sinovial. Fatores estimuladores de macrófagos e granulócitos aumentam a maturação desses tipos celulares, além da saída da medula óssea e tráfego para a sinóvia. Os macrófagos se destacam como efetores centrais da sinovite e sua atuação se dá através da liberação de citocinas (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23) e intermediários reativos de oxigênio, que atuam como células apresentadoras de antígenos (MCINNES; SCHETT, 2011), estimulando respostas dos linfócitos T, contribuindo assim com a destruição das articulações (SIOUTI; ANDREAKOS, 2019).

A liberação dos macrófagos se dá pelos receptores Toll-like (TLRs) e receptores semelhantes ao domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NOD). A ativação dos macrófagos também é dada pelas citocinas, interações de linfócitos T, complexos imunológicos (ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017). Neutrófilos contribuem para a sinovite através da síntese de prostaglandinas e proteases. Já os mastócitos produzem aminas vasoativas, citocinas, quimiocinas e proteases por meio da ligação de TLR (MCINNES; SCHETT, 2011).

2.3.3 Citocinas envolvidas na patogênese da artrite reumatoide

As citocinas participam de diversos processos biológicos, que envolvem crescimento celular, proliferação, diferenciação, inflamação, reparo tecidual e regulação do sistema imunológico (MATEEN et al., 2016). Uma grande quantidade de citocinas apresentam papel de destaque na patogênese da AR, atuando nas fases iniciais e na cronicidade da doença. Diversas citocinas são expressas e funcionalmente ativas nos tecidos sinoviais (MCINNES; SCHETT, 2007, 2011).

Na AR, TNF têm papel de destaque, sendo considerada a citocina central na patogênese da doença. TNF é uma citocina pleiotrópica, produzida principalmente por monócitos e macrófagos, além de linfócitos T, que exibe suas funções na homeostase e em diversas doenças. (NOACK; MIOSSEC, 2017). Estudos mostram que os níveis de TNF estão elevados no soro de pacientes com AR (EDREES; MISRA; ABDOL, 2005). Essa citocina estimula a produção e proliferação de linfócitos T, B e células NK, bem como induz a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e IL-8 (MATEEN et al., 2016). Devido a seu papel central e inúmeras funções realizadas, TNF é responsável pela promoção da angiogênese, por induzir a inflamação local e

formação do pannus, que, conseqüentemente, leva a degradação da cartilagem e destruição óssea (RADNER; ALETAHA, 2015).

Assim como a TNF, a IL-6 atua promovendo a ativação de leucócitos local e produção de autoanticorpos. O papel das duas citocinas foi visto através de estudos que realizaram o bloqueio terapêutico da membrana, TNF solúvel e do receptor da IL-6 em pacientes com AR (MCINNES; SCHETT, 2011). IL-6 é uma citocina pleiotrópica que exibe atividades pró-inflamatórias. IL-6 é produzida por uma grande variedade de células, dentre elas, linfócitos T e B, fibroblastos, células endoteliais, monócitos, macrófagos e condrócitos (MATEEN et al., 2016).

IL-6 promove inflamação e destruição articular, estimula a diferenciação de osteoclastos através de um ativador do receptor do ligante NF-kappa B (RANKL) dependente ou mecanismo independente de RANKL, além de apresentar sinergismo com IL-1 e TNF na produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que atua na manutenção do pannus (DAYER; CHOY, 2009; MATEEN et al., 2016). No soro de pacientes com AR, é possível observar níveis elevados de IL-6, bem como do receptor solúvel, sIL-6R, que apresentam correlação positiva com os parâmetros laboratoriais e também com a gravidade da doença. Além disso, IL-6 também foi detectada no líquido sinovial dos pacientes, sugerindo então que essa citocina apresenta papel crucial na doença (KIM et al., 2015; NARAZAKI; TANAKA; KISHIMOTO, 2017).

Estudos apontam que a IL-17 apresenta papel crucial na patogênese da AR, onde ensaios com modelos experimentais apresentam resultados do possível papel da IL-17 na formação do pannus, destruição das articulações e promoção da angiogênese (KIM et al., 2017). A IL-17 é produzida pelos linfócitos Th17, que é subpopulação de linfócitos T CD4+ envolvidos em diversos processos inflamatórios e doenças autoimunes. Dentre os papéis dessa citocina, a indução da produção de moléculas de adesão celular e outras citocinas pró-inflamatórias, são de grande destaque e de extrema importância no desenvolvimento da doença (GANESAN; RASOOL, 2017). Em pacientes, IL-17 está aumentada no líquido sinovial e o aumento da IL-17A é considerado um marcador de gravidade da doença (KUNWAR; DAHAL; SHARMA (2016).

Além das citocinas citadas (**Quadro 1**), muitas outras provavelmente participam do processo de patogênese da AR. Das citocinas relacionadas à IL-6, a oncostatina M (OSM), produzida por macrófagos e células T ativadas vem ganhando destaque no

contexto da doença. É sabido que OSM estimula a produção de quimiocinas e metaloproteinases de matriz (MMPs), sugerindo assim que a mesma apresenta efeitos de grande importância na inflamação sinovial (MIGITA et al., 2011).

Quadro 1. Citocinas envolvidas na patogênese da artrite reumatoide.

Citocina	Atuação na artrite reumatoide
TNF	<ul style="list-style-type: none"> • Promoção da angiogênese • Indução da inflamação local • Formação do <i>pannus</i>
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Promoção de inflamação • Destruição articular
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> • Indução da produção de citocinas pró-inflamatórias • Destruição articular

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

2.4 ONCOSTATINA M (OSM)

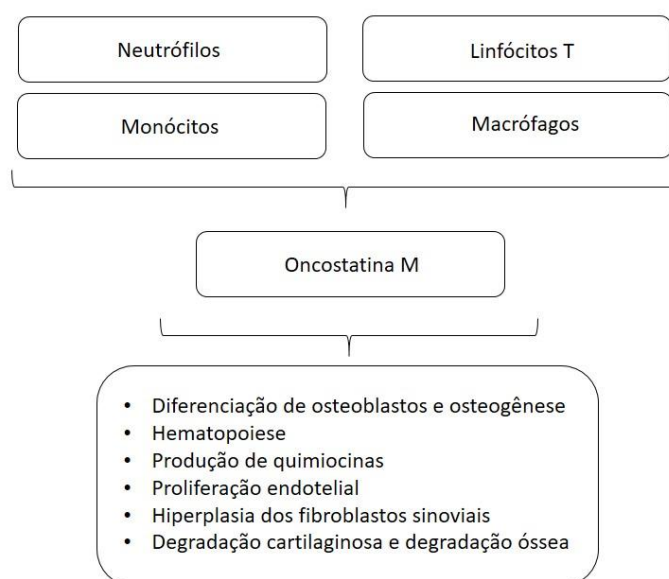
A OSM é uma citocina pleiotrópica membro da superfamília da Interleucina-6 (IL-6). Inicialmente, a OSM foi identificada como potencial agente terapêutico anticâncer devido a sua atividade citostática em células cancerígenas (VERSTOCKT; VERSTOCKT; VERMEIRE, 2019). Posteriormente foi descoberto que a OSM tem se mostrado importante em diversos processos hematopoiéticos, metabólicos, imunológicos, além de atuação em doenças inflamatórias, sendo esta produzida por linfócitos T, monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (**Figura 3**) (WALLACE et al., 1999; RICHARDS, 2013; STEPHENS; ELKS, 2017; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018).

Sozinha, a OSM regula a expressão de proteínas, aumenta a expressão de fatores que promovem a angiogênese, como o VEGF, além de estimular a liberação de proteoglicanos e colágeno da cartilagem (FEARON et al., 2006). Também são funções de OSM a produção de citocinas e quimiocinas, expressão de fatores de adesão de leucócitos e proliferação e diferenciação celular (HOERMANN et al., 2013; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018). Em modelos murinos de doenças inflamatórias, dentre elas a AR, a OSM demonstrou suprimir a inflamação (WAHL; WALLACE,

2001). Todavia, em estudos com pacientes, a OSM é encontrada em níveis elevados em uma diversidade de doenças inflamatórias, incluindo a AR (ELKS; STEPHENS, 2015).

No que diz respeito aos mecanismos de regulação da produção de OSM, os mesmos ainda não são bem entendidos, porém, diversos estudos apontam que a expressão da OSM é dependente de STAT5 (MULLER et al., 2016; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018; VERSTOCKT; VERSTOCKT; VERMEIRE, 2019). Hoermann et al. (2013) mostrou através de experimentos que o *knockdown* de STAT5 inibia a produção de OSM.

Figura 3. Produção de OSM e diversidade de processos fisiológicos relacionados com a citocina.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Assim como as outras citocinas que fazem parte da família da IL-6 (IL-11, IL27, LIF, CNTF, CT-1, CLC, NP, com exceção da IL-31), a OSM também realiza a sinalização através de um complexo receptor de múltiplas unidades, tendo a glicoproteína 130 (gp130) como subunidade comum (HOUBEN; HELLINGS; BROUX, 2019). Juntamente com a gp130, OSM sinaliza através da ligação com duas proteínas receptoras, LIFR e OSMR. Quando ligada ao LIFR, o complexo gp130/LIFR é denominado de “Tipo I”, por sua vez, OSM quando está ligada a OSMR, o complexo

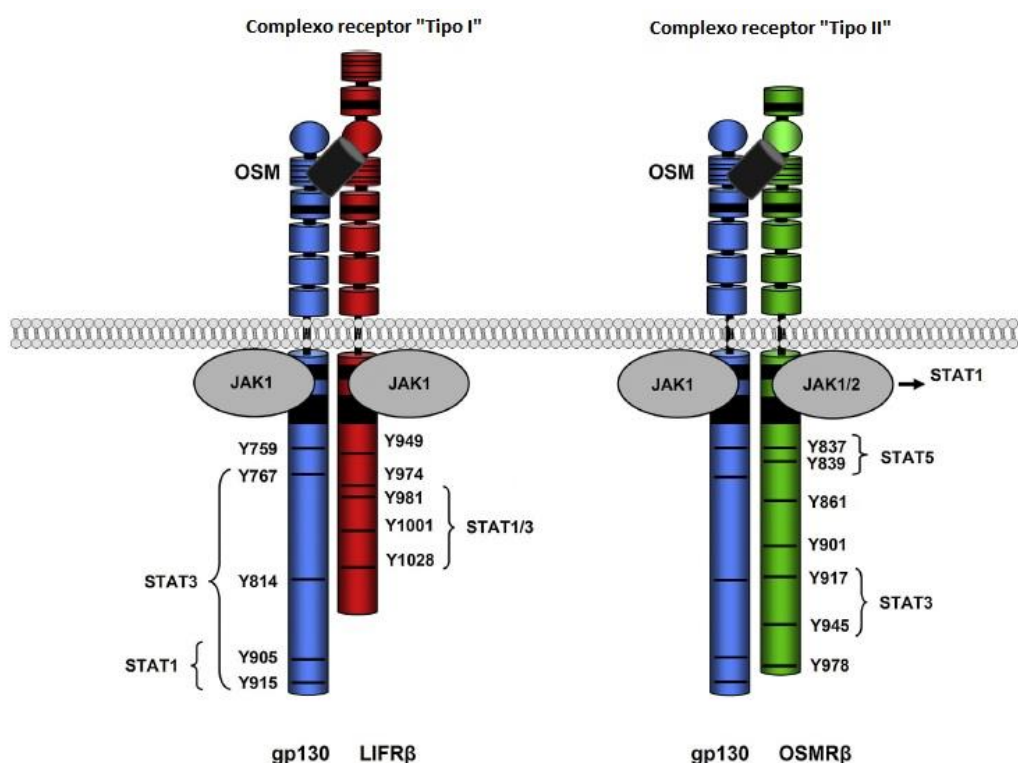
gp130/OSMR recebe o nome de “Tipo II” (**Figura 4**) (HERMANNNS, 2015; STAWSKI; TROJANOWSKA, 2018). Mesmo apresentando diversas funções biológicas sobrepostas, esses receptores também apresentam funções diferentes, que variam de acordo com os sinais e tipo celular (TU et al., 2013).

A OSM liga-se primeiramente ao gp130 para depois se ligar ao OSMR ou LIFR. Nas duas situações, a formação do complexo receptor leva a ativação de diferentes cascatas de sinalização, incluindo JAK/STAT e MAPK, que provavelmente é dependente do tipo e contexto celular (CHANG et al., 2015; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018; HOUBEN; HELLINGS; BROUX, 2019).

Depois da ligação de OSM com o complexo gp130/LIFR ou gp130/OSMR, a transdução de sinal é iniciada através de Janus quinases associadas ao receptor (JAKs). Quando ativados, os JAKs fosforilam resíduos de tirosina em gp130 que fornece assim locais de ligação para STATs. Os STATs que são recrutados para ligação em gp130 também são tirosina fosforilados por JAKs, além de homo e heterodimerizados. STATs dimerizados vão para o núcleo e lá se ligam em elementos reguladores no promotor de genes responsivos a OSM e induzem a expressão gênica. Os sinais de OSM são propagados para JAK1 e JAK2 (CHEN et al., 2004; CHANG et al., 2015; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018; PERSSON et al., 2019).

No contexto da AR, estudos vem demonstrando uma possível atuação da OSM na doença, devido a altos níveis dessa citocina no tecido e fluido sinovial de pacientes, além da presença no líquido sinovial (OKAMOTO et al., 1997). No tecidos sinoviais, as fontes da OSM tem sido identificadas como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T ativados. Além disso, a potencial contribuição da OSM na inflamação e destruição articular na AR, tem sido demonstrada através de estudos em modelos animais (LE GOFF et al., 2014).

Figura 4. Transdução de sinal mediada por OSM através de LIFR e OSMR.



Fonte: Retirado e adaptado de Hermanns (2015).

2.4.1 GLICOPROTEÍNA 130 (gp130)

Receptor de transdução de sinal, gp130 faz parte do complexo de receptor de diversas citocinas, entre elas, OSM, LIF, IL 6, IL-11, IL-27 e CNTF (TAGA; KISHIMOTO, 1997). Foi descrita inicialmente em camundongos como uma proteína ligada a membrana, presente em linfócitos em repouso (SAITO et al., 1992; WANG et al., 1998). Em humanos, foi descoberta na superfície de linfócitos T ativados por volta do ano de 1978 (ANDERSSON et al., 1978). Posteriormente, estudos mostraram que a gp130 está presente em células hematopoiéticas e não hematopoiéticas, tendo sua expressão variada conforme o status de ativação de célula (SILVER; HUNTER, 2010; XU; NEAMATI, 2013).

A sinalização de gp130 começa a partir do momento que citocinas autócrinas ou parácrinas induzem dimerização da gp130 e uma subunidade do receptor que levará a formação de um complexo receptor, em seguida dá-se início a ativação de cascatas de sinalização a jusante, como o JAK/STAT, o PI3K/Akt e MAPK (XU; NEAMATI, 2013), sendo a JAK/STAT3 a via que está mais fortemente associada a ativação de gp130 (YU; PARDOLL; JOVE, 2009; DEBNATH; XU; NEAMATI, 2012).

Além do receptor de membrana, gp130 apresenta-se também em uma outra forma como receptor solúvel. Os receptores solúveis se comportam como agonistas ou antagonistas da sinalização de citocinas. Estudos sugerem que a sgp130 atua anulando a sinalização mediada pelo receptor de membrana gp130 em resposta aos membros da família da IL-6 (DIVEU et al., 2006).

2.4.2 RECEPTOR DE ONCOSTATINA M (OSMR)

Membro dos receptores da família da IL-6, OSMR é altamente expresso por diversas células mesenquimais não hematopoiéticas, incluindo fibroblastos, células endoteliais, osteoblastos e adipócitos, assim como em hepatócitos, células do mesotélio, células da glia e células epiteliais (mama, pele, pulmão, por exemplo) (CAFFAREL; COLEMAN, 2014; WEST; OWENS; HEGAZY, 2018).

A sinalização OSM-OSMR ocorre através de diversas vias, incluindo JAK/STAT, ERK1/2, p38, JNK, PI3K/AKT e PKC δ , promovendo assim a transcrição de uma grande quantidade de genes-alvo dependendo do contexto (YU et al., 2019). Já foi relatado que a atuação da OSMR na ativação da via JAK/STAT e MAPK estimula a produção de uma grande variedade de citocinas e substâncias inflamatórias (LIN et al., 2013).

OSMR, além de apresentar-se como receptor de membrana, existe em uma outra forma, sendo o sOSMR o receptor solúvel (DIVEU et al., 2006). De acordo com pesquisas, é sugerido que sOSMR atue como antagonista de OSM, bloqueando assim a sinalização dessa citocina (VERSTOCKT; VERSTOCKT; VERMEIRE, 2019).

2.4.3 RECEPTOR DO FATOR INIBIDOR DA LEUCEMIA (LIFR)

O receptor do fator inibidor da leucemia (LIFR) é um membro dos receptores da família da IL-6, que se liga principalmente fator inibidor de leucemia (LIF) (LI et al., 2018) e pode ser encontrado em células hematopoiéticas e células epiteliais (REAL, 2019). Apesar de ser denominado como receptor de LIF, o LIFR também se liga a outras citocinas, dentre elas, OSM, CT-1, CNTF e CLC (NICOLA; BABON, 2015).

LIFR apresenta-se em duas formas, sendo a forma ligada a membrana denominada de LIFR e a forma solúvel chamada de sLIFR, apresentando efeitos

antagônicos entre si (SHAO et al., 2019). A sinalização de LIFR se dá através das vias JAK/STAT1, SHP2/RAS/MAPK, PI3K/AKT e ERK1/2 (REAL, 2019).

2.5 DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE

O diagnóstico da AR é realizado de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia contra Reumatismo (EULAR). Os critérios mais atuais datam de 2010 e tem por objetivo identificar pacientes que apresentem sinovite em pelo menos uma articulação, trazendo assim, benefícios para o tratamento precoce desses pacientes. Os critérios da ACR e EULAR envolvem (a) número e local das articulações envolvidas, (b) exames sorológicos, (c) marcadores inflamatórios elevados (taxa de hemossedimentação, proteína C reativa), (d) duração dos sintomas (**Tabela 1**) (ALETAKHA et al., 2010; DEMORUELLE; DEANE, 2012; KEDAR; ACHARYA; PRAKASHINI, 2016; LITTLEJOHN; MONRAD, 2018).

Tabela 1. Critérios da ACR e EULAR (2010) para o diagnóstico da artrite reumatoide.

	Score
População-alvo: Quem deve ser testado?	
Pacientes que:	
A. Tenha pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (inchaço);	
B. Tenha sinovite anteriormente não explicada por outra doença.	
Critérios de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: adicionar pontuação das categorias A – D; É necessário pontuação de ≥ 6 de 10 para a classificação de um paciente como tendo AR	
A. Envolvimento articular	0
1 articulação grande	1
2-10 articulações grandes	2
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	5
> 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	
B. Sorologia (pelo menos um resultado de teste é necessário para a classificação)	
FR negativo e ACPA negativo	0

FR baixo-positivo ou ACPA baixo-positivo	2
FR alto-positivo ou ACPA alto-positivo	3
C. Reagentes de fase aguda (pelo menos um resultado de teste é necessário para classificação)	
PCR normal e ESR normal	0
PCR anormal e ESR anormal	1
D. Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Fonte: Retirado e adaptado de Aletaha *et al.* (2010).

Dentre os sintomas provocados pela AR, a dor e rigidez são os mais comuns nos pacientes. As articulações dos punhos e as articulação das mãos, tais como as interfalangianas proximais e metacarpofalangianas geralmente são as mais acometidos (GRASSI *et al.*, 1998). Outros locais comumente afetados incluem os polegares e articulações metatarsofalângicas dos dedos dos pés. Além desses achados, também pode ser observado a presença de edema devido à sinovite provocada pela infiltração de células do sistema imunológico nas sinóvias (WASSERMAN, 2011; LITTLEJOHN; MONRAD, 2018). Os pacientes com AR geralmente apresentam sintomas de dor e rigidez durante o período da manhã que está associada uma redução da qualidade de vida dos mesmos (BOERS *et al.*, 2015; MOK, 2018). Também pode ser observado a presença de manifestações extra-articulares, que incluem vasculite e doença pulmonar intersticial (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Também são realizados testes sorológicos para os autoanticorpos FR e o anticorpo de proteína citrulinada (ACPA), a fim de diagnosticar a doença, além de exames para diagnóstico de reagentes de fase aguda, como a PCR e velocidade de hemossedimentação (VSH). Exames de imagem também são realizados para identificar a sinovite e avaliar a extensão do envolvimento articular (MEYER; ALLY; ANDERSON, 2016; ZAMANPOOR, 2018).

Para o monitoramento da doença são utilizados scores no intuito de acompanhar a evolução da AR nos pacientes. Dentre eles, destaca-se aqui o *Simplified Disease Activity Assessment Index* (SDAI), *Clinical disease activity index* (CDAI) e o *Disease activity score* (DAS28) (GRAVILA; CIOFU; STOICA, 2016). O CDAI é uma forma simplificada do SDAI, e é mais utilizado devido as condições

socioeconômicas e instalações precárias de diversos países. Nesse contexto, o CDAI (**Tabela 2**) é obtido através da soma simples de variáveis da doença (DHAON et al., 2017). Por fim, o DAS28 (**Tabela 3**) é um índice de atividade que, por anos, foi considerado padrão ouro na Reumatologia, mas se faz necessário uma calculadora especial para alcançar o seu resultado. Este último índice é calculado através da taxa do VHS ou PCR, inchaço, contagem de articulações doloridas (28 articulações) e escala visual analógica (FUTÓ; SOMOGYI; SZEKANECZ, 2014).

Tabela 2. Cálculo do CDAI (EVAp = Avaliação global do paciente da atividade da doença; EVAm = Avaliação global do médico da atividade da doença).

CDAI	
Soma: Dor + Edema + EVAp + EVAm	
Remissão	< 2,8
Leve	2,8 e 10
Moderada	10 e 22
Severa	> 22

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Tabela 3. Cálculo do DAS28.

DAS28	
Dor + Edema + VHS (ou PCR) + EVAp	
Remissão	< 2,6
Leve	2,6 e 3,2
Moderada	3,2 e 5,1
Severa	> 5,1

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

2.6 TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

O tratamento da AR se dá através de uma série de diretrizes que incluem recomendações da ACR e EULAR (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). Até o presente momento, a AR é uma doença que não tem cura e seu tratamento consiste em maneiras de minimizar os sintomas nos pacientes acometidos, suprimindo rápida e sustentadamente a inflamação. No entanto, o número de medidas terapêuticas vem

crescendo ao longo dos anos (BURMESTER; POPE, 2017; MCINNES; SCHETT, 2017). Dentre os tratamentos disponíveis, pode-se incluir o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) e biológicos (THAKUR et al., 2018).

As recomendações da ACR e EULAR tem como objetivo a remissão ou baixa atividade da doença. A EULAR recomenda combinação de DMARDS sintéticas e biológicas direcionados com o Metotrexato. Já a ACR não recomenda a terapia única com DMARDS biológicos (ALETABA; SMOLEN, 2018).

2.6.1 Tratamento dos sintomas

O tratamento com analgésicos e AINES auxiliam no alívio da dor e rigidez, sendo estes amplamente utilizados no tratamento da AR (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; LITTLEJOHN; MONRAD, 2018). O mecanismo de ação dos AINES consiste na inibição da ciclooxygenase (COX). No entanto, deve-se ter uma atenção especial aos efeitos adversos provocados pelo uso desses medicamentos. Dentre os efeitos que os AINES podem provocar, destaca-se insuficiência renal, além de causar complicações gastrointestinais. Também foi relatado aumento de riscos cardiovasculares (ABBASI et al., 2018; THAKUR et al., 2018).

2.6.2 Drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDS)

As DMARDS são a base do tratamento da AR, atuando na redução do inchaço e dor das articulações, além de limitar o dano articular. As DMARDS mais comumente utilizadas são o Metotrexato, Sulfassalazina e Leflunomida (CHOY et al., 2005; NAM, 2016), sendo o Metotrexato o medicamento de escolha no início do tratamento da AR (NARVÁEZ, 2016). DMARDS também podem ser utilizados de forma combinada, a exemplo da combinação tripla de Metotrexato, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina. Dentre os efeitos adversos, pode-se destacar náuseas, além de efeitos mais graves como a hepatotoxicidade (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010).

2.6.3 Terapia biológica

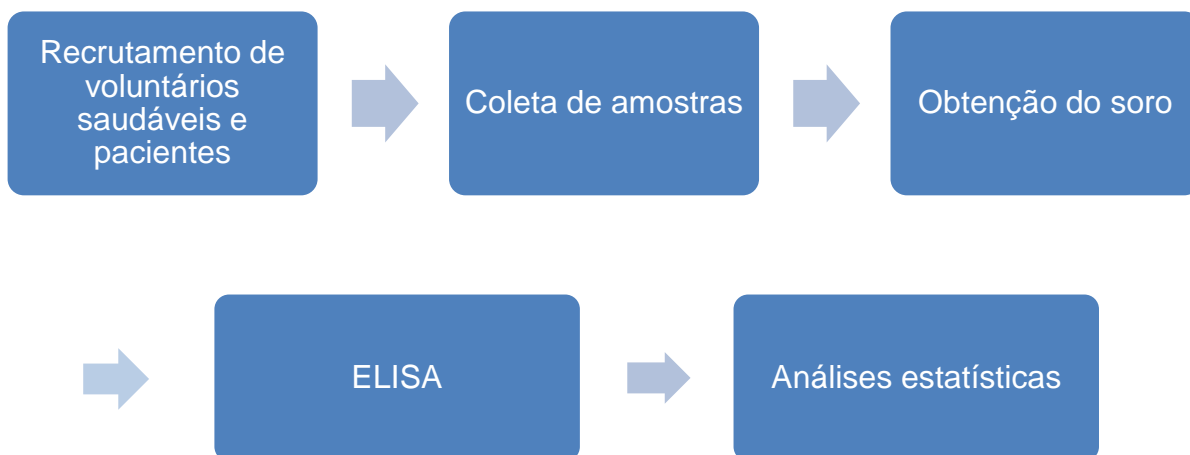
O uso de terapias biológicas no tratamento da AR vem crescendo ao longo dos anos. O inibidor de TNF foi o primeiro agente biológico utilizado na clínica, seguido de outros agentes como o Abatacepte, Rituximabe e Tocilizumabe, que apresentam grande eficácia (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010). É importante destacar que os inibidores de TNF geralmente são combinados com o Metotrexato, mostrando grande eficácia no tratamento da AR. O tratamento com inibidores de TNF comumente é iniciado após cerca de 3-6 meses do diagnóstico da doença. No geral, terapias com medicamentos biológicos vem se mostrando promissoras no tratamento da AR, contribuindo para a supressão sustentada da atividade da AR (RADNER; ALETAHA, 2015).

2.6.4 Glicocorticoides

Os glicocorticoides tem sido bastante utilizados no tratamento da AR, apresentando benefícios de curto e longo prazo. A curto prazo, estes medicamentos auxiliam na redução da sinovite e contribuem para a redução do dano articular à longo prazo. Porém, a utilização dos glicocorticoides trazem efeitos adversos para os pacientes, destacando aqui as infecções, hiperglicemia e problemas ósseos (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; BUTTGEREIT; BIJLSMA, 2017). De acordo com a EULAR, o uso de glicocorticoides no tratamento da AR deve ser dado através de doses baixas, combinando seu uso com um ou mais DMARDS por no máximo 6 meses de tratamento (VAN DER GOES; JACOBS; BIJLSMA, 2016).

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO



3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A seleção e avaliação clínica dos pacientes foi realizada no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco - UFPE. O tamanho da amostra foi de conveniência, onde foram selecionados e avaliados 69 pacientes com AR. Os critérios de inclusão dos pacientes com AR foram: i) Idade acima de 18 anos; ii) Diagnóstico de AR de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia e a Liga Europeia contra Reumatismo (ACR e EULAR) juntamente como o escore de atividade da doença (DAS) usado na Europa; iii) Responder a ficha clínica (**Anexo A**) com os dados pessoais, assim como a assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (**Apêndice A**). Os critérios de exclusão para os pacientes do estudo foram: i) Gestantes; ii) Presença de infecção aguda ou crônica no momento da avaliação; iii) Diagnóstico prévio ou atual de neoplasia; iv) Impossibilidade de coleta de sangue periférico; e v) Sobreposição de DRAIs.

O grupo controle saudável correspondeu a 69 indivíduos saudáveis maiores de 18 anos e sem conhecimento prévio de diagnóstico de doença reumatológica autoimune. Para os estudos de acurácia diagnóstica, o grupo controle doentes foi

composto por pacientes com histórico de doença reumatológica autoimune segundo os critérios da ACR e EULAR.

3.3 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Foi realizada a coleta do sangue venoso periférico dos pacientes portadores de artrite reumatoide, utilizando um tubo a vácuo de 15 ml, sem anticoagulante, para a realização dos ensaios biológicos. Após a coleta as amostras foram processadas e as alíquotas de soro devidamente identificadas e armazenadas a -80°C.

3.4 ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA (ELISA)

Níveis séricos de OSM, sgp130, sOSMR e sLIFR, foram mensurados no soro de pacientes com AR e controles saudáveis, pela técnica de ELISA, utilizando kits específicos (R&D Systems, Minneapolis, EUA, eBioscience, San Diego, CA e Bioassay, Changai, China), de acordo com as recomendações dos fabricantes.

3.5 CÁLCULO DOS INDICADORES DE ACURÁCIA

Foi determinada a sensibilidade e especificidade das dosagens de sOSMR na identificação de pacientes com AR, comparados a pacientes com outras doenças reumatológicas (esclerose sistêmica e espondilite anquilosante) e controles saudáveis. Os valores de cut-off ótimos foram calculados para determinar a melhor sensibilidade e especificidade através do *Young Index*. A curva ROC (do inglês, *receiver-operating characteristic*) foi estabelecida e as áreas sob a curva (AUC, do inglês, *area under the curve*) calculadas para avaliar o desempenho das citocinas estudadas em distinguir as doenças entre si e de controles saudáveis. Todos os valores de sensibilidade, especificidade e área sob a curva foram descritos com um nível de confiança de 95%.

3.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises foram realizadas com o software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). De acordo com a normalidade dos dados pelo teste D'Agostinho, foram aplicados os testes paramétricos t Student e ANOVA, bem como os não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$.

3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A presente pesquisa foi submetida para análise ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo este aceito sob número CAE: 35411220.6.3001.8807 (**Anexo B**). Todos os indivíduos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme exigência da referida resolução.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo incluiu 69 pacientes diagnosticados com AR (62 mulheres, 7 homens) com média de idade de 53 (± 5 anos). Também fez parte do estudo 69 indivíduos saudáveis pertencentes ao grupo controle (CONT), sem diagnóstico de doenças reumatológicas e/ou autoimunes, com média de idade de 53 (± 5 anos), pareados por sexo e idade. A **Tabela 4** traz a características clínicas e laboratoriais da população de estudo.

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais de pacientes com artrite reumatoide e controles saudáveis (n= 69, respectivamente).

Características	AR (n=69)	Controle saudável (n=69)
Idade em anos,		
Média \pm	53 (± 5)	53 (± 5)
Gênero		
Feminino	62	62
Masculino	7	7
CDAI		
Remissão	9	
Leve	8	
Moderado	24	-
Alto	28	
CDAI, média (%)	21,2	
DAS28		
Remissão	8	
Leve	5	
Moderado	26	-
Alto	30	

continuação de tabela

DAS28, média (%)	5,15	
VHS, Média	32,40	-
HAQ, Média	1,52	-
Medicamentos (n/Total)		
Nenhum	0/69	
Prednisona	54/69	
Metotrexato	38/69	-
Leflunomida	10/69	
Prednisona/Metotrexato	31/69	
Prednisona/Leflunomida	7/69	

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

4.2 NÍVEIS DE OSM

Os níveis séricos de OSM não foram detectados por ELISA, tanto em pacientes com AR como também nos controles saudáveis. No entanto, diversos estudos demonstraram a presença de altos níveis de OSM no líquido sinovial de pacientes com AR, estimulando a proliferação de fibroblastos sinoviais e produção de citocinas recrutando, assim, células inflamatórias durante o processo de progressão da doença (LIN et al., 2013). Já em controles saudáveis, observou-se também em um outro estudo que não foi possível detectar por ELISA os níveis de OSM no soro desse grupo (HOERMANN et al., 2011).

Hui, Bell e Carroll (1997), em um estudo com pacientes com AR, determinaram por ELISA a presença de OSM no líquido sinovial destes pacientes. As concentrações de OSM variaram entre 2,36 a 901,82 pg/ml ($p < 0,001$). Quando os níveis da citocina foram correlacionados com os parâmetros clínicos da doença, foi visto que a concentração de OSM no líquido sinovial tinha correlação com o número total de leucócitos, porém não foi vista relação com idade do paciente, tempo da doença, contagem de leucócitos do sangue periférico, taxa de hemossedimentação ou

concentrações de albumina sérica, bem como relação com os medicamentos utilizados pelos pacientes.

Okamoto et al. (1997), também detectaram a presença de OSM na sinóvia de pacientes com AR através da técnica de PCR. Além disso, células do tecido sinovial foram isoladas e cultivadas para detecção de OSM por ELISA com o sobrenadante. Assim como os resultados por PCR, foi possível observar grandes quantidades de OSM produzidas pelas células da sinóvia nesses pacientes.

Cross et al. (2004), após realizarem experimentos por Western blotting com neutrófilos isolados do sangue e o líquido sinovial de pacientes com AR, observaram a presença da citocina OSM em ambos os casos. No líquido sinovial, OSM foi detectada em níveis que variavam entre si. Em neutrófilos, foi possível observar que quando isolados do sangue, a expressão de OSM foi detectada, bem como quando estimulados por GM-CSF. Já os neutrófilos isolados do líquido sinovial, OSM também foi detectada, mas os níveis da citocina nessas células diminuía rapidamente, possivelmente devido a secreção dessa citocina no líquido sinovial.

Dentre as possíveis justificativas, a especificidade do kit utilizado, na tentativa de dosar os níveis de OSM no soro de pacientes e controles, se mostra como uma das razões para que não tenhamos conseguido detectar a presença da mesma. Além disso, acredita-se que esses níveis possam estar abaixo do limite de detecção do kit ELISA utilizado. Hasegawa et al. (1999) e Almeida et al. (2020) em estudos com esclerose sistêmica também não observaram a presença de OSM por ELISA no soro de pacientes. Diferentemente, os estudos apresentados para AR trazem dados utilizando a detecção de OSM em líquido sinovial de pacientes, sendo esta considerada mais invasiva, além de ser uma abordagem diferente da utilizada em nosso estudo.

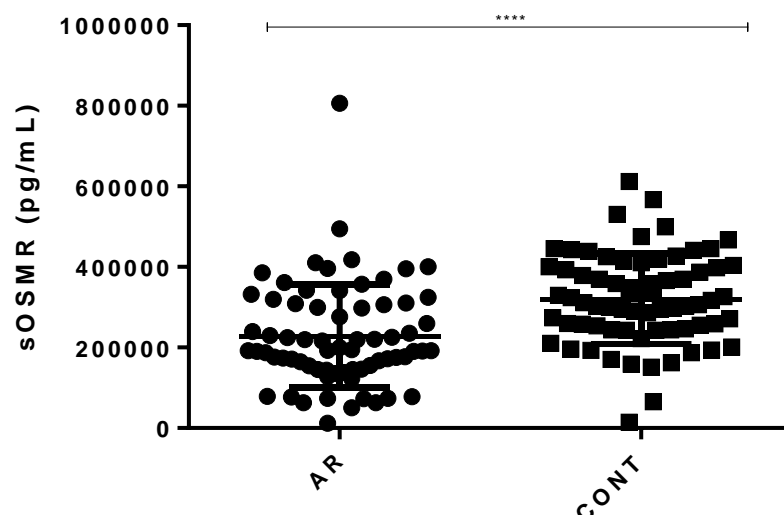
4.3 NÍVEIS DE sOSMR

4.3.1 Avaliação sérica de sOSMR em pacientes com artrite reumatoide em comparação com grupo controle

Os níveis de sOSMR foram dosados em pacientes e no grupo controle, onde foi possível observar que os níveis do receptor solúvel estavam elevados no soro dos controles saudáveis quando comparados com os pacientes com AR, conforme pode

ser visualizado no **Gráfico 1**. Os níveis de sOSMR na AR apresentou mediana de 193257 pg/mL, já no grupo controle, foi observado uma mediana de 311300 pg/mL ($p < 0,0001$).

Gráfico 1. Níveis séricos de sOSMR no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; **** $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis).



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Sabe-se que OSMR apresenta-se em duas formas, sendo a forma solúvel sOSMR antagonista da citocina OSM. Os receptores solúveis de tipo I podem ser produzidos de diversas formas, entre elas por splicing alternativo e liberação proteolítica de ectodomínios do receptor (DIVEU et al., 2006) e apresentam funções na regulação de diversos processos fisiológicos e patológicos (KAUSAR et al., 2011). Os receptores solúveis de citocinas, quando atuam como antagonistas, tendem competir com o receptor ligado à membrana e consequente, bloquear as funções da respectiva citocina (LOKAU; GABERS, 2020).

Estudos têm demonstrado a atuação da sOSMR como um neutralizante de OSM em diversas patologias (KAUSAR et al., 2011; VERSTOCKT; VERSTOCKT; VERMEIRE, 2019). Nossos achados, mostram a presença de sOSMR nos pacientes em menor quantidade quando comparados com os controles saudáveis. Possíveis explicações para esses resultados, envolvem a ligação OSM-sOSMR, onde o receptor solúvel pode estar atuando como antagonista e se ligando ao OSM na tentativa de diminuir as ações desta citocina no organismo de indivíduos saudáveis. De acordo

com Diveu et al. (2006), a ligação OSM-sOSMR é capaz de diminuir os sinais funcionais de OSM com seus receptores de membrana de Tipo 1 e Tipo 2. Em contraste, nos pacientes com AR, os níveis de sOSMR em menor quantidade, sugere a atuação de OSM nos processos patológicos, já que o receptor solúvel em quantidades menores não atuaria significativamente como antagonista. Curiosamente, devido a presença de sOSMR em pacientes, nos é sugerido que, por estar se ligando a OSM, a quantidade desta citocina se torna limitada e justamente devido a essa interação (OSM-sOSMR), não conseguimos detectar OSM por ELISA.

4.3.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sOSMR e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide

Os resultados das possíveis correlações dos níveis séricos de sOSMR com os parâmetros clínicos de pacientes com AR estão listados na **Tabela 5**. Não houve correlação estatisticamente significativa com parâmetros como idade, dor, EVAp, DAS28 e VHS, sendo todos os valores de p maior que 0,05.

Tabela 5. Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sOSMR no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p.

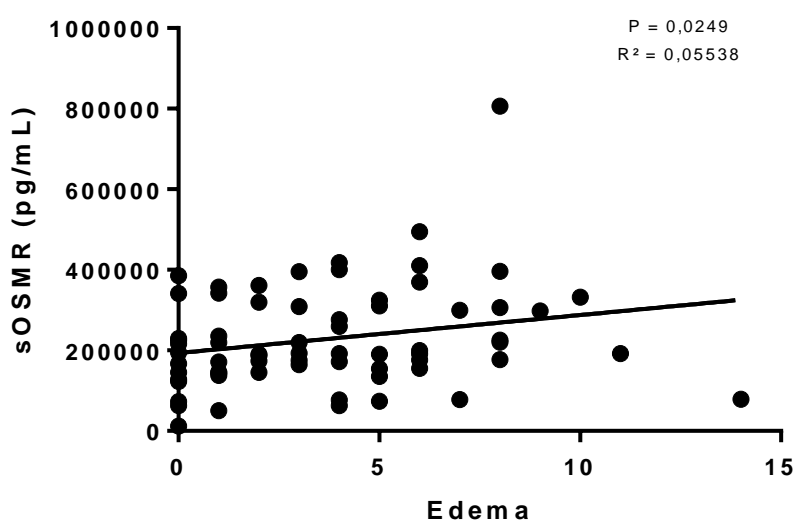
Parâmetros	Valor de p	R2
Idade	0,1599	0,03053
Dor	0,0880	0,05728
Edema	0,0249	0,05538
EVAm	0,0311	0,06747
EVAp	0,2628	0,001920
CDAI	0,0453	0,07677
DAS28	0,0867	0,005664
VHS	0,4703	0,0001207
HAQ	0,0018	0,1198

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Foram observadas correlações levementes positivas com a presença de edema nos pacientes (**Gráfico 2**). O edema é um dos parâmetros utilizados para

determinar a atividade de doença, sendo necessário no cálculo do CDAI. A correlação observada nos mostra que os níveis de sOSMR crescem com o número de articulações edemaciadas nos pacientes com AR. Não foram encontrados estudos que relacionem o receptor solúvel com a presença de edema nos pacientes, sendo os primeiros achados na doença.

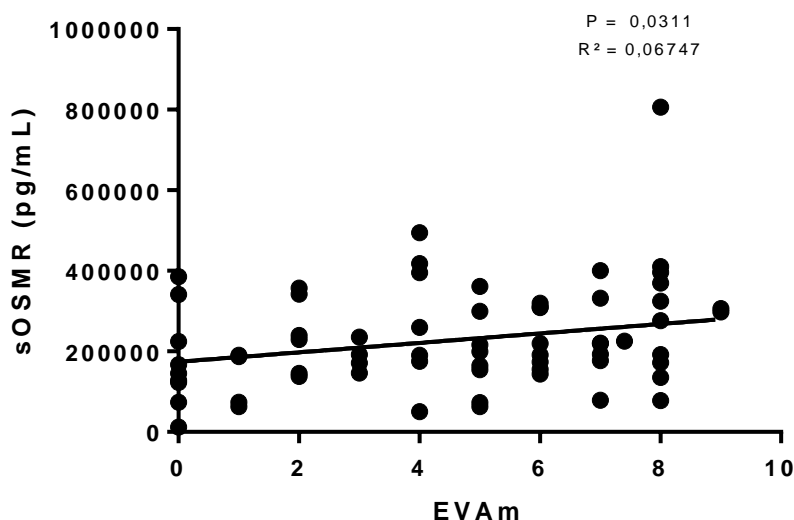
Gráfico 2. Correlação entre os níveis de sOSMR com o edema de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0249$)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Da mesma forma também foi possível observar correlação com o EVAm de pacientes (**Gráfico 3**). O EVAm, assim como o edema é utilizado para realizar o cálculo do CDAI indicando assim a gravidade da AR nesses pacientes (TURK; POPE, 2018). Uma correlação positiva foi observada sugerindo o aumento dos níveis do receptor solúvel com o aumento do parâmetro clínico em questão. Esses achados nos indicam a possível associação do OSMR com a gravidade da doença. Não foram encontrados outros estudos que realizassem correlações com este parâmetro, sendo mais uma vez novos dados para a doença.

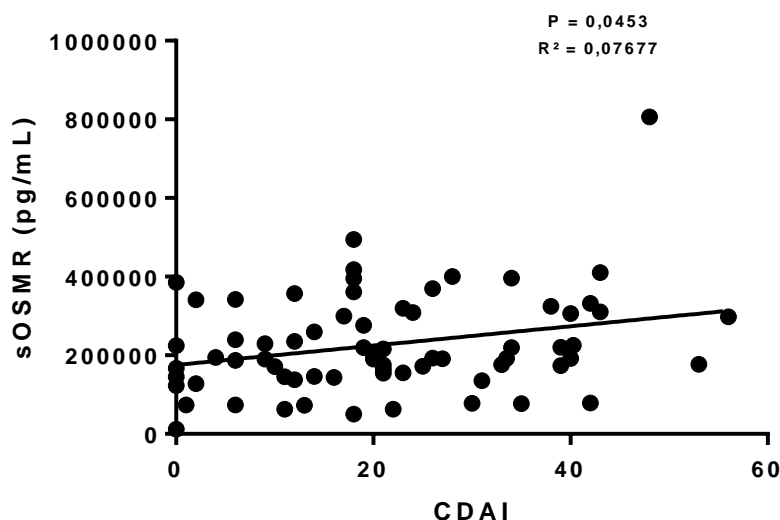
Gráfico 3. Correlação entre os níveis de sOSMR com o EVAm de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0311$; EVAm = Avaliação global do médico da atividade da doença)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os níveis séricos de sOSMR em pacientes apresentaram correlação com o CDAI ($p = 0,0453$) (**Gráfico 4**). Composto por 4 variáveis e sem reagente de fase aguda, o CDAI é uma índice de rápida realização na clínica e apresenta uma boa confiabilidade (HORTA-BASS et al., 2017), não sendo necessário a realização de testes laboratoriais para o resultado do mesmo (SLAMA et al., 2015).

Gráfico 4. Correlação entre os níveis de sOSMR com o CDAI de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0453$; CDAI: *Clinical disease activity index*)

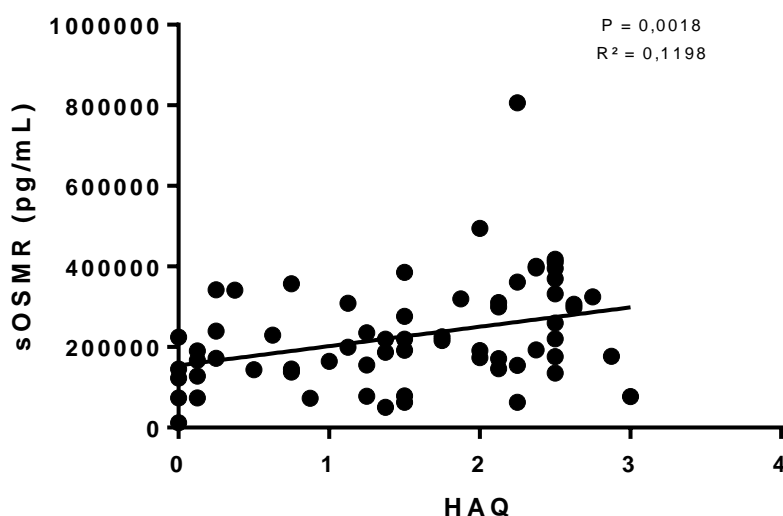


Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os resultados obtidos nos sugere que os níveis de sOSMR no soro dos pacientes aumentam à medida que a doença se agrava, ou seja, quanto maior o CDAI dos pacientes, maior os níveis do receptor solúvel da OSM. Diferente do que se esperava, os níveis de sOSMR provavelmente devem ser menores que o nível de OSM (não detectado), visto que sua função como bloqueador da ligação OSM-OSMR não deve estar suprimindo os níveis dos mesmos. Não foram encontrados estudos que correlacionem o receptor solúvel de OSM com os parâmetros clínicos da doença, porém estudos com IL-6, citocina na qual OSM faz parte da família, e seu receptor solúvel sIL-6R nos mostraram que IL-6 apresentou correlação positiva com DAS28 e o SDAI, e o seu receptor solúvel exibiu correlação positiva com os anos de doença, ou seja a medida que aumentava-se os anos de doença, os níveis do receptor também estavam aumentando (DIAZ-TORNE et al., 2018).

Os níveis séricos de sOSMR também apresentaram correlação positiva com o questionário de avaliação da saúde (HAQ) (**Anexo B**) dos pacientes ($p = 0,0018$) (**Gráfico 5**). O HAQ foi desenvolvido com o intuito de avaliar as condições físicas dos pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite, mas vem sendo amplamente utilizado no contexto de outras doenças reumatológicas na clínica e em pesquisas (CARREÑO et al., 2011; MASKA; ANDERSON; MICHAUD, 2011). Além disso, apesar de ter sido criado com o intuito de medir as condições físicas e dor dos pacientes, o HAQ tem sido utilizada também para estimar serviços de saúde direcionados para a condição do paciente (BANSBACK et al., 2007).

Gráfico 5. Correlação entre os níveis de sOSMR com o HAQ de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0018$; HAQ: Questionário de avaliação de saúde)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

Nossos achados mostram que a medida que os pacientes apresentam um HAQ elevado, ou seja, uma maior dificuldade em realizar atividades do dia-a-dia, apresentam níveis de sOSMR também elevados, sendo essa uma correlação positiva. No entanto, espera-se que altas concentrações de sOSMR auxiliem no bloqueio das funções de OSM, implicando em uma menor taxa de atividade dessa citocina, proporcionando um nível de danos reduzido. Dessa forma, provavelmente os níveis de sOSMR ainda são inferiores aos de OSM nos pacientes.

4.3.3 Parâmetros de acurácia de sOSMR em pacientes com artrite reumatoide comparados com outras doenças reumatológicas e grupo controle

A sensibilidade e especificidade de sOSMR foi investigada a fim de compreender a capacidade de distinção dos níveis do receptor solúvel para AR com outras doenças reumatológicas e controles saudáveis. A **Tabela 6** traz os dados de acurácia dos níveis séricos do receptor, além dos valores de corte ideais para sOSMR. A área sob a curva (AUC) da ROC foi de 0.8530 para sOSMR na distinção entre AR e esclerose sistêmica (ES), 0.5875 para espondilite anquilosante (EA), 0.5551 para lúpus eritematoso sistêmico (LES) e de 0.7186 para a distinção entre AR e controles saudáveis.

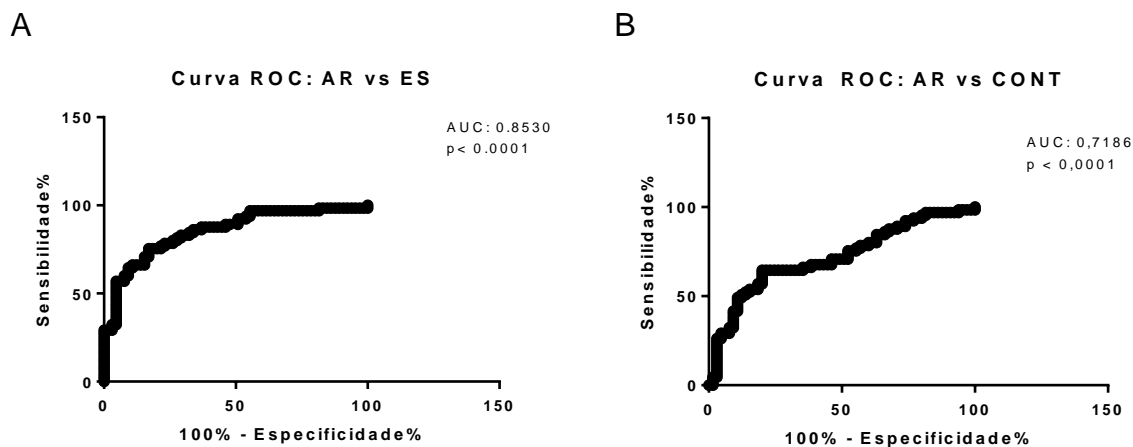
Tabela 6. Acurácia dos níveis séricos de sOSMR em distinguir pacientes com AR de pacientes com outras doenças reumatológicas e controles saudáveis (ES: Esclerose sistêmica; EA: Espondilite anquilosante; LES: Lúpus eritematoso sistêmico; CONT: Controle saudável; LR: *Likelihood ratio*)

		Sensitivity %	95% CI	Specificity %	95% CI	LR
ES	< 310969	75,38	63,13% to 85,23%	83,08	71,73% to 91,24%	4,455
EA	< 370650	87,69	77,18% to 94,53%	30,77	19,91% to 43,45%	1,267
LES	> 232383	38,46	26,65% to 51,36%	70,77	58,17% to 81,40%	1,316
CONT	< 241050	64,62	51,77% to 76,08%	80,00	68,23% to 88,90%	3,231

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Nosso estudo se configura como um dos primeiros a demonstrar a acurácia de sOSMR na AR comparado com doenças reumatológicas e controles saudáveis (**Figura 5**). A sensibilidade diz respeito a capacidade do teste apresentar um resultado positivo na presença da doença e a especificidade nos mostra as chances de um teste dar negativo na ausência da doença (OLIVEIRA et al., 2010). O receptor solúvel OSMR demonstrou uma sensibilidade de 75,38% em diferenciar pacientes com AR de pacientes com ES, com uma especificidade de 83,08%. Para EA e LES, os valores de p não foram significativos. Por fim, quando comparados com controles saudáveis, sOSMR mostrou sensibilidade 64,62% e especificidade de 80%.

Figura 5. Curva ROC para sOSMR distinguir AR de doenças reumatológicas e controles saudáveis (AR: Artrite reumatoide; ES: Esclerose sistêmica; CONT: Controle saudável)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Um estudo de metanálise mostrou que estimativas de sensibilidade para anti-vimentina citrulinada mutada (anti-MCV) entre pacientes com AR e controles saudáveis foi de 48,4 a 89,6%, com especificidade de 87,2 a 100%. Além do anti-MCV, foram vistas as estimativas para anti-CCP com sensibilidade de 51,3 a 89,6% e especificidade de 94 a 100% (LEE; BAE; SONG, 2015).

De acordo com Wang et al. (2019), parâmetros de acurácia que demonstrem alta precisão, apresentam a AUC superior a 0.97, pois quanto mais próximo de 1, mais preciso será o teste. São considerados valores bons da AUC quando a mesma está entre 0.75 e 0.92 (TAKASE-MINEGISHI et al., 2017). Nossos achados mostram bons resultados para a diferenciação de AR e ES e resultados moderados para a distinção entre AR e controles saudáveis. Sendo assim, podemos sugerir que sOSMR se mostra como um possível candidato a biomarcador devido a sua capacidade de distinção entre AR e ES, além de indivíduos saudáveis.

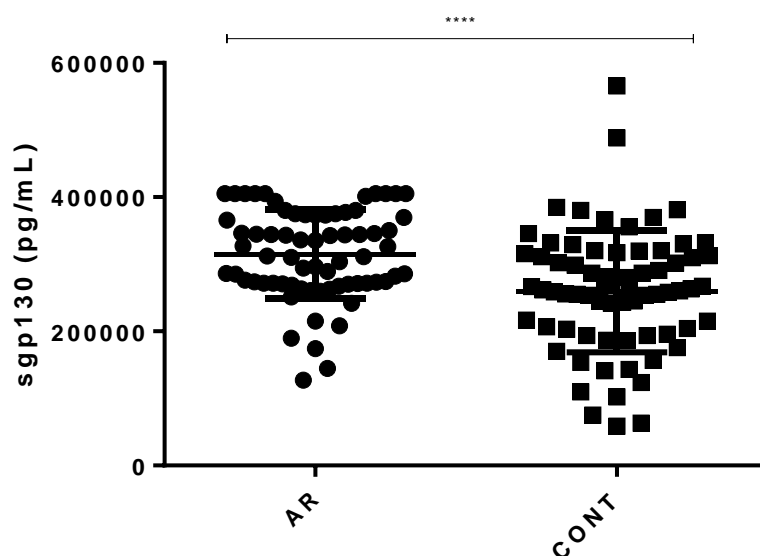
4.4 NÍVEIS DE sgp130

4.4.1 Avaliação sérica de sgp130 em pacientes com artrite reumatoide em comparação com grupo controle

Os níveis de sgp130 também foram dosados em pacientes e no grupo controle, nos mostrando que os níveis do receptor solúvel estavam mais elevados no soro de pacientes quando comparados com os controles saudáveis, conforme pode ser

visualizado no **Gráfico 6**. Os níveis de sgp130 na AR apresentou mediana de 312433 pg/mL, já no grupo controle, foi observado uma mediana de 261930 pg/mL ($p < 0,0001$).

Gráfico 6. Níveis séricos de sgp130 no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; **** $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis).



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Estudos apontam que para o bloqueio de OSM por sOSMR, se faz necessário a presença de sgp130 (VERSTOCKT; VERSTOCKT; VERMEIRE, 2019). O receptor solúvel da gp130 é gerado a partir da codificação de mRNA por splicing alternativo (DIAMANT et al., 1997; JOSTOCK et al., 2001). Esse receptor vem se mostrando como um alvo promissor na terapêutica, através de resultados obtidos em experimentos *in vivo*, além de exibir papel antagonico principalmente atuando como bloqueador das funções de IL-6 (NOWELL et al., 2003; AHMED et al., 2008).

Diferentemente dos níveis de sOSMR apresentados, sgp130 se mostrou elevado em pacientes e em menor quantidade nos indivíduos saudáveis. No entanto, como possíveis justificativas para esses achados, se dá o fato de que sgp130 é uma subunidade comum de todas as citocinas da família IL-6, sendo essa necessária para que os receptores solúveis das citocinas integrantes da família exibam suas funções agonistas ou antagonistas. De acordo com estudos, o receptor solúvel da gp130 quando elevado atua exibindo funções antagonistas, inibindo assim a inflamação e diminuindo a erosão óssea e cartilaginosa (SIMS; WALSH, 2010). Dessa forma, a presença elevada de sgp130, além da presença de sOSMR nos permite dizer mais

uma vez que pode estar ocorrendo o bloqueio da sinalização de OSM, podendo justificar a não detecção da citocina por ELISA.

Nowell e colaboradores (2003), realizaram experimentos a fim de compreender as funções da sgp130 em camundongos artríticos. Como resultado desse estudo, foi visto que a sgp130 bloqueou as funções da IL-6R solúvel, que atua diretamente nos processos inflamatórios na AR, inibindo assim a artrite. Os estudos de Richards e colaboradores (2006), identificaram a presença da forma solúvel da gp130 em controles saudáveis e também em pacientes com AR. Neste último grupo, os níveis de sgp130 estavam elevados no soro e plasma, além de ter sido identificada uma isoforma do receptor solúvel a qual foi denominada de gp130-RAPS. Em pacientes também foi detectada a presença de anticorpos anti-gp130-RAPS. Nesse mesmo estudo também foi observado o papel antagonista de sgp130 na sinalização de IL-6 e sua capacidade de inibição da destruição articular na artrite experimental.

Scheller et al. (2005) também observaram o papel inibidor de sgp130, atuando principalmente na inibição das atividades pró-inflamatórias da IL-6. Com relação a inibição de atividades da OSM, os estudos mostraram pouca reatividade da sgp130 nessa citocina, mas ainda assim, foi visto que sgp130 atua na inibição das atividades de OSM. Da mesma forma, Lamertz et al. (2018), demonstram que quando sgp130 interagiu com complexos de IL-6-IL-6R ligados à membrana, houve a inibição da IL-6. O mesmo aconteceu com a sinalização de IL-11. Diante do exposto, podemos dizer que sgp130 pode estar atuando de forma agonista, não apenas na tentativa de inibir funções da OSM, mas também as funções de outras citocinas envolvidas na patogênese da AR que fazem parte da família da IL-6.

4.4.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sgp130 e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide

Os resultados das possíveis correlações dos níveis séricos de sgp130 com os parâmetros clínicos de pacientes com AR estão listados na **Tabela 7**. Não houve correlação estatisticamente significativa com parâmetros como idade, dor, edema, EVAm, EVAp, CDAI, DAS28 e HAQ, sendo todos os valores de p maior que 0,05.

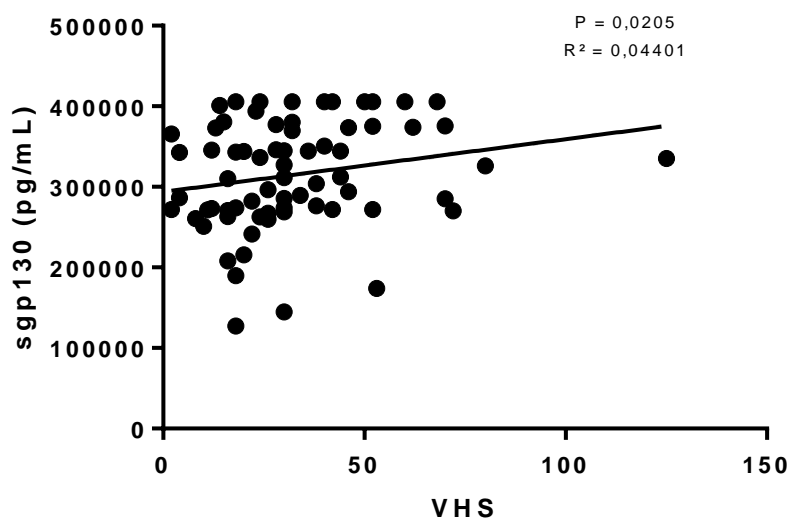
Tabela 7. Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sgp130 no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p.

Parâmetros	Valor de p	R2
Idade	0,7525	7,590e-005
Dor	0,4232	0,007788
Edema	0,8548	9,128e-005
EVA _m	0,8223	0,001757
EVA _p	0,9402	0,007799
CDAI	0,4822	0,002327
DAS28	0,6426	0,001738
VHS	0,0205	0,04401
HAQ	0,9894	0,0003516

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

Os níveis séricos de sgp130 em pacientes apresentaram correlação com o VHS ($p = 0,0205$) (**Gráfico 7**). O VHS é considerado um dos biomarcadores para AR, fornecendo informações acerca da atividade da doença (ATZENI et al., 2017). O VHS pode sofrer alterações devido à presença elevada de citocinas, respostas a infecção, inflamação ou traumas (BRAY et al., 2018).

Gráfico 7. Correlação entre os níveis de sgp130 com o VHS de pacientes com artrite reumatoide (n amostral = 69; $p = 0,0205$; VHS: Velocidade de hemossedimentação)



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

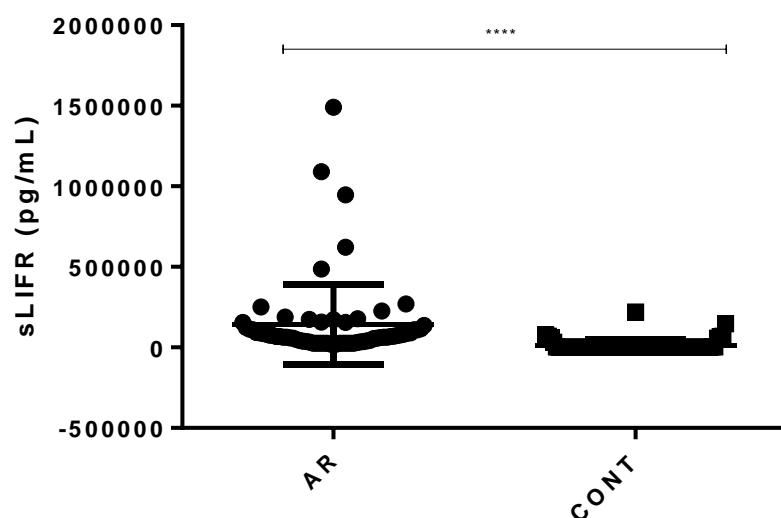
Os resultados obtidos nos revelam que sgp130 apresentou uma correlação positiva dita fraca com o VHS, indicando que níveis aumentados de sgp130 estão presentes em pacientes com níveis de VHS também aumentados. Sendo assim, podemos observar que quanto maior o VHS, intimamente relacionado com uma maior inflamação nesses pacientes, maiores os níveis do receptor solúvel da gp130, provavelmente em uma tentativa de inibir as funções das citocinas atuantes na inflamação da AR. Não foram encontrados estudos que realizaram dosagens de sgp130 no soro de pacientes e posterior correlação com parâmetros, dessa forma, esses dados se revelam como primeiros achados para a AR.

4.5 NÍVEIS DE sLIFR

4.5.1 Avaliação sérica de sLIFR em pacientes com AR em comparação com grupo controle

Níveis de sLIFR foram dosados em pacientes e no grupo controle, onde os níveis do receptor solúvel estavam elevados no soro de pacientes quando comparados com os controles saudáveis, conforme pode ser visualizado no **Gráfico 8**. Os níveis de sLIFR na AR apresentou mediana de 68690 pg/mL, já no grupo controle, foi observado uma mediana de 200,0 pg/mL ($p < 0,0001$).

Gráfico 8. Níveis séricos de sLIFR no soro de pacientes com AR e grupo controle (n amostral = 69; **** $p < 0,0001$; AR: artrite reumatoide; CONT: controles saudáveis).



Alguns estudos com camundongos artríticos mostraram que a presença de LIFR não compensa a ausência de OSMR para que a OSM possa exibir suas funções no desenvolvimento da doença (LE GOFF et al., 2014). O receptor solúvel atuaria como um bloqueador das funções da OSM impedindo a sua ligação com o receptor membranar LIFR. Além disso, sabe-se que LIFR não é comumente associado a processos patológicos (WEST; OWENS; HEGAZY, 2018). Os resultados apresentados acima nos sugerem a tentativa de ligação de sLIFR com a OSM a fim de bloquear as suas funções. Dessa forma, níveis elevados do receptor solúvel em pacientes sugerem que, havendo ligação OSM-sLIFR as funções da citocina poderiam ser bloqueadas nesses indivíduos.

Diferente da situação que é vista nos pacientes, os achados para controles saudáveis indicam que a baixa presença de sLIFR está justamente no fato de que possíveis interações OSM-LIFR estejam ocorrendo nos mesmos na tentativa de impedir as funções que são apresentadas por esta citocina quando ligada ao seu receptor do complexo Tipo II OSMR. Assim como os dados apresentados para sOSMR e sgp130, esses achados se configuram como os primeiros dados acerca dos níveis de sLIFR em pacientes com AR, trazendo assim novas descobertas para a doença.

4.5.2 Possíveis correlações entre os níveis séricos de sLIFR e parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide

Os resultados das possíveis correlações dos níveis séricos de sLIFR com os parâmetros clínicos de pacientes com AR estão listados na **Tabela 8**. Não houve correlação estatisticamente significativa com os parâmetros clínicos, sendo todos os valores de p maior que 0,05.

Tabela 8. Parâmetros clínicos comparados com níveis séricos de sLIFR no soro de pacientes com AR e valores estatísticos de p.

Parâmetros	Valor de p	R2
Idade	0,0985	0,04022
Dor	0,8322	0,0006746
Edema	0,9055	0,0002121
EVA _m	0,8754	0,0003695
EVA _p	0,9705	2,060e-005
CDAI	0,7849	0,001119
DAS28	0,7497	0,001530
VHS	0,1174	0,03620
HAQ	0,1883	0,02558

Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os níveis de sOSMR observados, nos mostram que o receptor solúvel estava presente em maior quantidade nos controles saudáveis e em menor nos pacientes com AR. Ao realizarmos possíveis correlações desse receptor com parâmetros clínicos da doença, encontramos a presença de correlação positiva entre sOSMR e o CDAI, além de correlação com o HAQ dos pacientes, sendo este último uma avaliação acerca das capacidades físicas dos pacientes.

Quando avaliamos os níveis de sgp130 em pacientes e controles saudáveis, visualizamos que os níveis do receptor solúvel se mostrou em maior quantidade nos pacientes quando comparados com o grupo controle. Com relação à possíveis correlações do receptor com parâmetros da doença, percebemos a correlação entre sgp130 e o VHS dos pacientes. Níveis de sLIFR foram observados em maior quantidade em pacientes quando comparados com o grupo controle. Não foram encontradas associações com parâmetros clínicos da doença. A presença de OSM não foi observada em nossa pesquisa.

As correlações encontradas tanto para sOSMR e sgp130 é vista de forma positiva, uma vez que nos indica que estes receptores são fortes candidatos como biomarcadores da doença. As correlações de sOSMR com o CDAI e HAQ nos mostra a participação desse receptor na progressão da atividade da doença. Do mesmo modo, a correlação de sgp130 com o VHS dos pacientes mostrou que este receptor pode estar atuando no agravamento de processos inflamatórios. Os testes de acurácia também demonstram que sOSMR pode ser um possível candidato para biomarcador na artrite reumatoide, visto que foi possível observar uma boa sensibilidade na distinção da doença com a esclerose sistêmica e grupo controle saudável.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, M. et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 7, p. 10018–10031, 2018.
- AHMED, S. et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 38, p. 14692–14697, 2008.
- ALAM, J.; JANTAN, I.; BUKHARI, S. N. A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 92, p. 615–633, 2017.
- ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, 2010.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 13, p. 1360–1372, 2018.
- ALMEIDA, A. R. et al. Increased levels of the soluble oncostatin M receptor (sOSMR) and glycoprotein 130 (sgp130) in systemic sclerosis patients and associations with clinical parameters. **Immunobiology**, v. 225, n. 3, p. 151964, 2020.
- AMIN, M.A.; FOX, D.A.; RUTH, J.H. Synovial cellular and molecular markers in rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 4, p. 385-393, 2017.
- ANDERSSON, L. C. et al. Activated human T lymphocytes display new surface glycoproteins. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 75, n. 7, p. 3455–3458, 1978.
- ANDERSON, R.; MEYER, P.W.A.; ALLY, M.M.T.M. TIKLY, M. Smoking and Air Pollution as Pro-Inflammatory Triggers for the Development of Rheumatoid Arthritis. **Nicotine & Tobacco Research Advance**, v. 0, n. 0, 2016.
- ATZENI, F. et al. Biomarkers in RA. **Israel Medical Association Journal**, v. 19, n. August, p. 512–516, 2017.
- BANSBACK, N. et al. Using the health assessment questionnaire to estimate preference-based single indices in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 57, n. 6, p. 963–971, 2007.
- BLUM, A.; ADAWI, M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 18, p. 679-690, 2019.

BOERS, M. et al. What is the relationship between morning symptoms and measures of disease activity in patients with rheumatoid arthritis? **Arthritis Care and Research**, v. 67, n. 9, p. 1202–1209, 2015.

BRAY, C. et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. **Wisconsin Medical Journal**, v. 115, n. 6, p. 317–321, 2016.

BRZUSTEWICZ, E.; BRYL, E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis - Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 527–536, 2015.

BURMESTER, G. R.; POPE, J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 389, n. 10086, p. 2338–2348, 2017.

BUTTGEREIT, F.; BIJLSMA, J. W. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: The picture is shaping up. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 11, p. 1785–1787, 2017.

CARREÑO, A. et al. Using HAQ-DI to estimate HUI-3 and EQ-5D utility values for patients with rheumatoid arthritis in Spain. **Value in Health**, v. 14, n. 1, p. 192–200, 2011.

CARMONA, L.; CROSS, M.; WILLIAMS, B.; LASSERE, M.; MARCH, L. Rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 24, p. 733-745, 2010.

CHANG, S. H. et al. Oncostatin M-dependent Mcl-1 induction mediated by JAK1/2-STAT1/3 and CREB contributes to bioenergetic improvements and protective effects against mitochondrial dysfunction in cortical neurons. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1853, n. 10, p. 2306–2325, 2015.

CHAUHAN, K.; JANDU, J.S.; GOYAL, A.; BANSAL, P.; AL-DHAHIR, M.A. Acute Rheumatoid Arthritis. **StatPearls**, 2020.

CHEN, S. H.; BENVENISTE, E. N. Oncostatin M: A pleiotropic cytokine in the central nervous system. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 15, n. 5, p. 379–391, 2004.

CHOUDHARY, N.; BHATT, L.K; PRABHAVALKAR, K.S. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 40, n. 3, p. 193-200, 2018.

CHOY, E. H. S. et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. **Rheumatology**, v. 44, n. 11, p. 1414–1421, 2005.

COCK, D.D.; HYRICH, K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 6, p. 869-886, 2018.

CORNISH, A. L. et al. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 10, p. 554–559, 2009.

CROSS, A. et al. Secretion of Oncostatin M by Neutrophils in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 5, p. 1430–1436, 2004.

DANTAS, A. T. et al. Different profile of cytokine production in patients with systemic sclerosis and association with clinical manifestations. **Immunology Letters**, v. 198, p. 12–16, 2018.

DAYER, J. M.; CHOY, E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 49, n. 1, p. 15–24, 2010.

DEANE, K.D.; DEMORUELLE, M.K.; KELMENSEN, L.B.; KUHN, K.A.; NORRIS, J.M.; HOLERS, V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 1, 2017.

DEBNATH, B.; XU, S.; NEAMATI, N. Small molecule inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (stat3) protein. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 15, p. 6645–6648, 2012.

DEMORUELLE, M. K.; DEANE, K. D. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 14, n. 5, p. 472–480, 2012.

DERKSEN, V.F.A.M.; HUIZINGA, T.W.J.; WOUDE, D. van der. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, p. 437–446, 2017.

DIAMANT, M. et al. Cloning and expression of an alternatively spliced mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 signal transducer gp130. **FEBS Letters**, v. 412, n. 2, p. 379–384, 1997.

DHAON, P. et al. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 11, p. 1933–1939, 2018.

DIAZ-TORNE, C. et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 47, n. 6, p. 757–764, 2018.

DIVEU, C. et al. Molecular and functional characterization of a soluble form of oncostatin M/interleukin-31 shared receptor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 48, p. 36673–36682, 2006.

EDREES, A.F.; MISRA, S.N.; ABDOL, N.I. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. **Clinical and experimental Rheumatology**, v. 23, n. 4, p. 469–474, 2005.

EDWARDS, J. C. W. et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 25, p. 2572–2581, 2004.

ELKS, C. M.; STEPHENS, J. M.; STEPHENS, J. M. Oncostatin M modulation of lipid storage. **Biology**, v. 4, n. 1, p. 151–160, 2015.

ENGLAND, B.R.; THIELE, G.M.; ANDERSON, D.R.; MIKULS, T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implication. **BMJ**, v. 361, 2018.

FAVALLI, E.G.; BIGGIOGGERO, M.; CROTTI, C.; BECCIOLINI, A.; RAIMONDO, M.G.; MERONI, P.L. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 3, p. 333–345, 2018.

FEARON, U. et al. Oncostatin M induces angiogenesis and cartilage degradation in rheumatoid arthritis synovial tissue and human cartilage cocultures. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 10, p. 3152–3162, 2006.

FIRESTEIN, G.S.; MCINNES, I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **Immunity**, v. 46, 2017.

FONTECCHIO, G. et al. Genetic predisposition to rheumatoid arthritis in a tuscan (Italy) ancient human remain. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 20, n. 1, p. 103–109, 2007.

FUTÓ, G.; SOMOGYI, A.; SZEKANECZ, Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: The magic carpets of rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 5, p. 623–629, 2014.

GANESAN, R.; RASOOL, M. Interleukin 17 regulates SHP-2 and IL-17RA/STAT-3 dependent Cyr61, IL-23 and GM-CSF expression and RANKL mediated osteoclastogenesis by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. **Molecular Immunology**, v. 91, n. May, p. 134–144, 2017.

GENOVESE, M. C. et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 4, p. 929–939, 2010.

GOMES, R.K.S.; SCHREINER, L.C.; VIEIRA, M.O.; MACHADO, P.H.; NOBRE, M.R.C. Staying in the labor force among patients with rheumatoid arthritis and associated factors in Southern Brazil. **Advances in Rheumatology**, v. 58, n. 14, 2018.

GRASSI, W. et al. The clinical features of rheumatoid arthritis. **European Journal of Radiology**, v. 27, p. 18–24, 1998.

GRAVILĂ, B. I.; CIOFU, C.; STOICA, V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? **Journal of medicine and life**, v. 9, n. 2, p. 144–148, 2016.

HASEGAWA, M. et al. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 38, n. 7, p. 612–617, 1999.

HEARD, B.J. et al. A computational method to differentiate normal individuals, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients using serum biomarkers. **Journal of the Royal Society Interface**, v. 11, p.97, 2014.

HERMANN, H. M. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 26, n. 5, p. 545–558, 2015.

HOERMANN, G. et al. Identification of oncostatin M as a STAT5-dependent mediator of bone marrow remodeling in KIT D816V-positive systemic mastocytosis. **American Journal of Pathology**, v. 178, n. 5, p. 2344–2356, 2011.

HOERMANN, G. et al. Oncostatin M is a FIP1L1/PDGFR α -dependent mediator of cytokine production in chronic eosinophilic leukemia. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 68, n. 6, p. 713–723, 2013.

HORTA-BAAS, G. et al. Evaluación de la actividad de la artritis reumatoide en la atención clínica habitual. Concordancia entre la autoclinimetría y la evaluación clínica con los índices de actividad: DAS28, CDAI y SDAI. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 7, p. 293–299, 2017.

HOUBEN, E.; HELLINGS, N.; BROUX, B. Oncostatin M, an underestimated player in the central nervous system. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAY, p. 6–9, 2019.

HUI, W.; BELL, M.; CARROLL, G. Detection of oncostatin M in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 56, n. 3, p. 184–187, 1997.

JOSTOCK, T. et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. **European Journal of Biochemistry**, v. 268, n. 1, p. 160–167, 2001.

KAUSAR, T. et al. Overexpression of a splice variant of oncostatin M receptor beta in human esophageal squamous carcinoma. **Cellular Oncology**, v. 34, n. 3, p. 177–187, 2011.

KEDAR, M.V.V.P.; ACHARYA, R.V.; PRAKASHINI, K. Performance of the 2010 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism (ACR/EULAR) criteria for classification of rheumatoid arthritis in an Indian population: An observational study in a single centre. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 144, n. 2, p. 288-292, 2016.

KIM, E. K. et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. **Cell Death and Disease**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2017.

KIM, G. W. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: Past, present, and future. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 5, p. 575–584, 2015.

KLINMAN, D. Does activation of the innate immune system contribute to the development of rheumatoid arthritis? **Arthritis and Rheumatism**, v. 48, n. 3, p. 590–593, 2003.

KRONZER, V.L.; CROWSON, C.S.; SPARKS, J.A.; MYASOEDOVA, E.; DAVIS, J.M. Comorbidities As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis and Their Accrual After Diagnosis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 12, p. 2488–2498, 2019.

KUNWAR, S.; DAHAL, K.; SHARMA, S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Rheumatology International**, v. 36, n. 8, p. 1065–1075, 2016.

LAMERTZ, L. et al. Soluble gp130 prevents interleukin-6 and interleukin-11 cluster signaling but not intracellular autocrine responses. **Science Signaling**, v. 11, n. 550, p. 1–14, 2018.

LE GOFF, B. et al. Oncostatin M acting via OSMR, augments the actions of IL-1 and TNF in synovial fibroblasts. **Cytokine**, v. 68, n. 2, p. 101–109, 2014.

LEE, D.M.; WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 358, 2001.

LEE, Y. H.; BAE, S. C.; SONG, G. G. Diagnostische Genauigkeit von Anti-MCV- und Anti-CCP-Antikörpern bei rheumatoider Arthritis: Eine Metaanalyse. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v. 74, n. 10, p. 911–918, 2015.

LI et al. LIFR increases the release of soluble endoglin via the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia. **Reproduction**, v. 155, n. 3, p. 297–306, 2018.

LIN, Y. Z. et al. Association of OSMR gene polymorphisms with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. **Autoimmunity**, v. 47, n. 1, p. 23–26, 2014.

LITTLEJOHN, E. A.; MONRAD, S. U. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 2, p. 237–255, 2018.

LIU, Y. et al. High levels of antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide-1 (CEP-1) identify erosions and interstitial lung disease (ILD) in a Chinese rheumatoid arthritis cohort. **Clinical Immunology**, v. 200, p. 10–15, 2019.

LOKAU, J.; GARBERS, C. Biological functions and therapeutic opportunities of soluble cytokine receptors. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 55, n. March, p. 94–108, 2020.

LOMONTE, A.B.V.; RADOMINSKI, S.C.; MARCOLINO, F.M.D.; BRENOL, C.V.; ZERBINI, C.A.F.; GARCÍA, E.G.; AKYBEKOVA, E.L.; ROJO, R.; LEON, D.P. de.

Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis. **Medicine**, v. 97, n. 31, 2018.

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 Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. SUPPL. 11, p. 4–13, 2011.

MATEEN, S. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161–171, 2016.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 7, n. 6, p. 429–442, 2007.

MCINNES, I.B.; SCHETT, G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205–2219, 2011.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 389, n. 10086, p. 2328–2337, 2017.

MIGITA, K. et al. CP690,550 inhibits oncostatin M-induced JAK/STAT signaling pathway in rheumatoid synoviocytes. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 3, 2011.

MOK, C.C. Morning Stiffness in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What is Known About the Effect of Biological and Targeted Agents? **Drugs and Aging**, v. 35, n. 6, p. 477–483, 2018.

MOZAFFARIAN, A. et al. Mechanisms of Oncostatin M-Induced Pulmonary Inflammation and Fibrosis. **The Journal of Immunology**, v. 181, n. 10, p. 7243–7253, 2008.

MÜLLER, T. A. et al. Lineage-specific STAT5 target gene activation in hematopoietic progenitor cells predicts the FLT3+-mediated leukemic phenotype. **Leukemia**, v. 30, n. 8, p. 1725–1733, 2016.

MYASOEDOVA, E.; DAVIS, J.M. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality. **Current Rheumatology Reports**, v. 12, n. 5, p. 379–385, 2010.

MYASOEDOVA, E.; DAVIS, J.; MATTESON, E.L.; CROWSON, C.S. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 79, p. 440–444, 2020.

NAM, J. L. Rheumatoid arthritis management of early disease. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 28, n. 3, p. 267–274, 2016.

NARAZAKI, M.; TANAKA, T.; KISHIMOTO, T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 13, n. 6, p. 535–551, 2017.

NARVÁEZ, J. Tratamiento de la artritis reumatoide. **Medicina Clinica**, v. 147, n. 4, p. 176–180, 2016.

NEMTSOVA, M.V.; ZALETAEV, D.V.; BURE, I.V.; MIKHAYLENKO, D.S.; KUZNETSOVA, E.B.; ALEKSEEVA, E.A.; BELOUKHOVA, M.I.; DEVIATKIN, A.A.; LUKASHEV, A.N.; ZAMYATNIN-JR, A.A. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Genetics**, v. 10, 2019.

NICOLA, N. A.; BABON, J. J. Leukemia inhibitory factor (LIF). **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 26, n. 5, p. 533–544, 2015.

NIRDELA-BIELINSKA, J. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines increase hyaluronan production by rat synovial membrane in vitro. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 24, n. 4, p. 579–585, 2009.

NOACK, M.; MIOSSEC, P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 4, p. 365–383, 2017.

NOWELL, M. A. et al. Soluble IL-6 Receptor Governs IL-6 Activity in Experimental Arthritis: Blockade of Arthritis Severity by Soluble Glycoprotein 130. **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 6, p. 3202–3209, 2003.

OHATA, J. et al. Fibroblast-Like Synoviocytes of Mesenchymal Origin Express Functional B Cell-Activating Factor of the TNF Family in Response to Proinflammatory Cytokines. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 2, p. 864–870, 2005.

OKAMOTO, H. et al. The synovial expression and serum levels of interleukin-6, interleukin- 11, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M in rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 40, n. 6, p. 1096–1105, 1997.

OLIVEIRA, M.G. et al. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa. **Rev Col Bras Cir**, v. 37, n. 2, p. 153–156, 2010.

ORR, C.; NAJM, A.; BINIECKA, M.; MCGARRY, M.; NG, C.T.; YOUNG, F.; FEARON, U.; VEALE, D.J. Synovial Immunophenotype and Anti-Citrullinated Peptide Antibodies in Rheumatoid Arthritis Patients. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 11, 2017.

OTÓN, T.; CARMONA, L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 5, 2019.

PERSSON, E. et al. Activation of Shc1 allows oncostatin M to induce RANKL and osteoclast formation more effectively than leukemia inhibitory factor. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAY, p. 1–15, 2019.

PICERNO, V. et al. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 551-558, 2015.

RADNER, H.; ALETAHA, D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 165, 2015.

REAL, S. A. S. et al. Mutation, methylation and expression analysis of LIFR gene in Indian breast cancer patients. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 816–818, n. January, p. 111677, 2019.

RICHARDS, P. J. et al. Functional characterization of a soluble gp130 isoform and its therapeutic capacity in an experimental model of inflammatory arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 5, p. 1662–1672, 2006.

RICHARDS, C.D. The Enigmatic Cytokine Oncostatin M and Roles in Disease. **ISRN Inflammation**, 2013.

ROMANO, S.; SALUSTRI, E.; RUSCITTI, P.; CARUBBI, F.; PENCO, M.; GIACOMELLI, R. Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 20, n. 81, 2018.

SAFIRI, S.; KOLAH, A.A.; HOY, D.; SMITH, E.; BETTAMPADI, D.; MANSOURNIA, M.A.; ALSAMI-HASHIANI, A.; ASHRAFI-ASGARABAD, A.; MORADI-LAKEH, M.; QORBANI, M.; COLLINS, G.; WOOLF, A.D.; MARCH, L.; CROSS, M. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 78, n. 11, 2019.

SAITO, M. et al. Molecular cloning of a murine IL-6 receptor-associated signal transducer, gp130, and its regulated expression in vivo. **Journal of Immunology**, v. 148, n. 12, p. 4066-4071, 1992.

SCHELLER, J. et al. No inhibition of IL-27 signaling by soluble gp130. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 326, n. 4, p. 724–728, 2005.

SCHERER, H.U.; HAUPL, T.; BURMESTER, G.R. The etiology of rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, v. 110, 2020.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 376, n. 9746, p. 1094–1108, 2010.

SELLAM, J.; BERENBAUM, F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 6, n. 11, p. 625–635, 2010.

SHAO, J. et al. Phosphorylation of LIFR promotes prostate cancer progression by activating the AKT pathway. **Cancer Letters**, v. 451, n. January, p. 110–121, 2019.

SILVER, J. S.; HUNTER, C. A. Gp130 At the Nexus of Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 88, n. 6, p. 1145–1156, 2010.

SIMS, N. A.; WALSH, N. C. GP130 cytokines and bone remodelling in health and disease. **BMB Reports**, v. 43, n. 8, p. 513–523, 2010.

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

SIOUTI, E.; ANDREAKOS, E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. **Biochemical Pharmacology**, v. 165, n. March, p. 152–169, 2019.

SLAMA, I. BEN et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2015.

SMITH, M. D. et al. Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 4, p. 303–307, 2003.

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I.B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2016.

STAWSKI, L.; TROJANOWSKA, M. Oncostatin M and its role in fibrosis. **Connective Tissue Research**, v. 60, n. 1, p. 40–49, 2018.

STEPHENS, J.M.; ELKS, C.M. Oncostatin M: Potential Implications for Malignancy and Metabolism. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, p. 3645–3657, 2017.

SULLIVAN, P. W. et al. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. **Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 3, p. 544–549, 2010.

TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Gp130 and the Interleukin-6 Family of Cytokines. **Annual Review of Immunology**, v. 15, p. 797–819, 1997.

TAKASE-MINEGISHI, K. et al. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 57, n. 1, p. 49–58, 2018.

THAKUR, S. et al. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: An overview. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 106, p. 1011–1023, 2018.

TOLBOOM, T. C. A. et al. Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 7, p. 1999–2002, 2005.

TU, H. J. et al. Enhancement of placenta growth factor expression by oncostatin M in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Journal of Cellular Physiology**, v. 228, n. 5, p. 983–990, 2013.

TURK, M.; POPE, J. E. Physician global assessments for disease activity in rheumatoid arthritis are all over the map! **RMD Open**, v. 4, n. 1, p. 1–6, 2018.

VAN DEN HOEK, J.; BOSHUIZEN, H.C.; ROORDA, L.D.; TIJHUIS, G.J.; NURMOHAMED, M.T.; BOS, G.A.M van den; DEKKER, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis :a 15-year prospective cohort study. **Rheumatology International**, v. 37, n. 4, p. 487-493, 2016.

VAN DER GOES, M. C.; JACOBS, J. W. G.; BIJLSMA, J. W. J. Rediscovering the therapeutic use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 28, n. 3, p. 289–296, 2016.

VAN DER WOUDE, D.; HELM-VAN MIL, A.H.M. van der. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 174-187, 2018.

VEALE, D.J.; ORR, C.; FEARON, U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. **Seminars and Immunopathology**, v. 39, n. 4, p. 343-354, 2017.

VERSTOCKT, S.; VERSTOCKT, B.; VERMEIRE, S. Oncostatin M as a new diagnostic, prognostic and therapeutic target in inflammatory bowel disease (IBD). **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 23, n. 11, p. 943–954, 2019.

WAHL, A. F.; WALLACE, P. M. Oncostatin M in the anti-inflammatory response. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 60, n. SUPPL. 3, 2001.

WALLACE, P. M. et al. Regulation of inflammatory responses by oncostatin M. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 162, n. 9, p. 5547–55, 1999.

WANG, X.J et al. gp130, the cytokine common signal-transducer of interleukin-6 cytokine family, is downregulated in T cells in vivo by interleukin-6. **Blood**, v. 91, n. 9, p. 3308-3314, 1998.

WANG, X. P. et al. Diagnostic accuracy of anti-keratin antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 7, p. 1841–1849, 2019.

WASSERMAN, A.M. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. **American Family Physician**, v. 84, n. 11, p. 1245-1252, 2011.

WEST, N.R.; OWENS, B.M.J.; HEGAZY, A.N. The oncostatin M-stromal cell axis in health and disease. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 88, n. 3, 2018.

XAVIER, R.M.; ZERBINI, C.A.F.; POLLAK, D.F.; MORALES-TORRES, J.L.A.; CHALEM, P.; RESTREPO, J.F.M.; DUHAU, J.A.; AMADO, J.R.; ABELLO, M.; VEJA, M.C. de la.; DÁVILA, A.P.; BIEGUN, P.M.; ARRUDA, M.S.; RAMOS-REMUS, C.

Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 47, 2019.

XU, S.; NEAMATI, N. Gp130: A promising drug target for cancer therapy. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 17, n. 11, p. 1303–1328, 2013.

YASUDA, K.; TAKEUCHI, Y.; HIROTA, K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 3, p. 283–297, 2019.

YU, H.; PARDOLL, D.; JOVE, R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, n. 11, p. 798–809, 2009.

YU, Z. et al. Oncostatin M receptor, positively regulated by SP1, promotes gastric cancer growth and metastasis upon treatment with Oncostatin M. **Gastric Cancer**, v. 22, n. 5, p. 955–966, 2019.

ZAMANPOOR, M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. **Clinical Genetics**, v. 95, p. 547–557, 2018.

ZIOLKOWSKA, M. et al. High Levels of IL-17 in Rheumatoid Arthritis Patients: IL-15 Triggers In Vitro IL-17 Production Via Cyclosporin A-Sensitive Mechanism. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 5, p. 2832–2838, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
NÚCLEO DE PESQUISA EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA – SUELY GALDINO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **Avaliação da Oncostatina M e seus receptores como possíveis biomarcadores para a artrite reumatoide**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Louise Fernandes Caetano, residente no endereço Rua Mário Campelo, 358, Apartamento 03, CEP 50.741-430, Recife-PE, E-mail: louisefcaetano@gmail.com, Telefone: (83) 98869-6696.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Dr. Eraldo Fonseca dos Santos Júnior, E-mail: eraldojr8@gmail.com, Profa. Dra. Angela Luzia Branco Pinto Duarte, E-mail: Angelabduarte@hotmail.com e está sob a orientação de: Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta, E-mail: mgrpitta@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- Esta pesquisa busca estudar novos marcadores (biomarcadores) que auxiliem no diagnóstico da artrite reumatoide. Nessa pesquisa só serão realizado testes com as células presentes no seu sangue que será coletado da sua veia como

uma coleta de sangue para exames laboratoriais. Deste modo, nenhum medicamento será administrado em você por ninguém em momento algum.

- Caso concorde, você participará desta pesquisa apenas uma vez com a coleta de sangue, no dia da consulta médica. O sangue coletado será avaliado pelos pesquisadores, e nada mais será necessário.
- Para este estudo, precisamos coletar algumas células de sangue. A coleta de sangue é feita no braço e a quantidade coletada é equivalente a duas colheres de sopa (15 ml). Nenhuma coleta será realizada sem a autorização prévia dos voluntários. As coletas serão feitas por profissionais treinados e competentes e orientados para reduzir os riscos. A coleta de sangue pode ser desconfortável e o braço pode ficar um pouco dolorido e apresentar hematoma que é uma área arroxeadada no local da coleta. Antes de iniciar a coleta, nós limparemos o braço do voluntário com álcool.
- O material coletado será processado para separação do soro e plasma (componentes extraídos do sangue) que será armazenado adequadamente em freezers -80°C. As amostras coletadas serão utilizadas exclusivamente para os fins de pesquisa citados anteriormente, nenhum outro teste adicional será realizado.
- Os benefícios deste estudo consiste em compreender o desenvolvimento da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, todavia não haverá benefícios diretos para os pacientes e voluntários sadios.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (prontuários), ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos para o desenvolvimento de projetos paralelos de alunos de graduação e pós-graduação.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade**

Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **Avaliação da Oncostatina M e seus receptores como possíveis biomarcadores para a artrite reumatoide**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA IMMUNOBIOLOGY

Expression of soluble Oncostatin M receptors (sOSMR, sgp130 and sLIFR) in serum from patients with rheumatoid arthritis

Louise Fernandes Caetano^a, Eraldo Fonseca dos Santos Júnior^a, Anderson Rodrigues de Almeida^a, Maria Andreza Bezerra Correia^a, Michelle Melgarejo da Rosa^a, Michelly Cristiny Pereira^a, Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo^a, Maira Galdino da Rocha Pitta^{a,*}

^a Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas, Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

* Corresponding author at: Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Bioquímica, Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT SG), Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), Av. Prof. Moraes Rego, 1235–Cidade Universitária, CEP: 50670-901 Recife, PE, Brazil.

E-mail address: maira.pitta@ufpe.br (M.G. da Rocha Pitta).

Abstract

Objective: The aim of the present study concerns in evaluating the serum levels of oncostatin M (OSM), soluble form of OSM receptor (sOSMR), glycoprotein 130 (sgp130), and soluble form of leukemia inhibitory factor receptor (sLIFR) in patients with rheumatoid arthritis (RA) as well as correlate the serum levels with clinical parameters of the disease.

Methods: The serum levels of OSM, sOSMR, sgp130, and sLIFR were evaluated by ELISA in sixty-nine RA patients and sixty-nine healthy volunteers.

Results: RA patients had significantly lower sOSMR levels when compared to healthy controls (HC) ($p < 0.0001$). Positive correlations and associations were observed between sOSMR levels in the serum of patients with edema ($p = 0.0249$, $R^2 = 0.055$), PhGA ($p = 0.0311$, $R^2 = 0.067$), CDAI ($p = 0.0453$, $R^2 = 0.076$) and HAQ ($p = 0.0018$, $R^2 = 0.119$). The quantification displayed significantly higher sgp130 ($p < 0.0001$) and

sLIFR ($p < 0.0001$) levels in RA patients compared to HC. Further, a positive correlation between the levels of sgp130 and erythrocyte sedimentation rate (ESR; $p = 0.0225$, $R^2 = 0.04401$) was obtained in RA patients. In both groups of patients no significant correlations were quantified for serum levels of sLIFR nor OSM.

Conclusion: Serum sOSMR levels disclosed lower levels in RA patients compared to the HC. The opposite was quantified in the serum levels of sgp130 and sLIFR in RA patients. The aforementioned results suggest that sOSMR and sgp130 may potentially be biomarkers for RA. More studies are necessary to shed light on the role of these receptors in RA.

Keywords: Autoimmunity. Cytokines. Oncostatin. Rheumatoid Arthritis.

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) underlies an inflammatory, autoimmune, chronic and debilitating disease, characterized by the presence of polyarthritis and progressive joint damage in affected patients influenced by genetic and environmental factors (Giannini et al., 2020; Smolen et al., 2016; Turesson, 2016). RA affects approximately 1% of the world population, with prevalence in women. Extra-articular manifestations as cardiovascular diseases represent roughly 10-30% of the cases of death in RA patients (Alam et al., 2017; Blum and Adawi, 2019; Pisetsky, 2017). In RA, the disease's poor outcome underlying a severe process of inflammation, damage in the synovia and in the articular cartilage (Scott et al., 2010). Patients with RA display high levels of Interleukin-6 (IL-6) in synovial fluid and in the serum (Narazaki et al., 2017).

OSM (Oncostatin M) is a pleiotropic cytokine that belongs to the IL-6 family and it is expressed in several cells of the immune system, including T cells, monocytes/macrophages, neutrophils, dendritic cells, eosinophils, hematopoietic cells in the bone marrow and mesenchymal cells (Stephens and Elks, 2017). The activation of OSM occurs through the Leukemia inhibitory factor receptor (LIFR- Type I" binding) and Oncostatin M receptor (OSMR - Type II" binding). The binding with the type I receptor complex involves glycoprotein 130 (gp130) and LIFR. The type II receptor consists of a complex of gp130 and OSMR proteins (Hermanns, 2015; West et al., 2018). Regarding its biological activities, OSM has several functions that vary according to the cells and physiological context. In general, OSM induces inflammatory chemokines and cytokines, enhances extracellular matrix components (ECM) and

risks cell proliferation and differentiation (Stawski and Trojanowska, 2019; West et al., 2018).

The OSM-OSMR interaction can activate several signaling pathways including activation of STAT3 and mitogen-activated protein kinase (MAPK), both involved in the inflammatory response (Kucia-Tran et al., 2018; West et al., 2018; Zhang et al., 2017). The soluble form of OSMR (sOSMR) plays as an OSM antagonist and prevents the binding of OSM with transmembrane receptors (Diveu et al., 2006).

The gp130 is the ubiquitously expressed IL-6 family common receptor subunit presented in the cell membrane as its soluble form (sgp130) (Sodenkamp et al., 2011). The soluble form inhibits gp130-mediated signaling in response to members of the IL-6 family (Askevold et al., 2014; Diveu et al., 2006) and it has been quantified in hematopoietic and non-hematopoietic cells (Silver and Hunter, 2010; Xu and Neamati, 2013).

LIFR belongs to the family of the IL-6 receptor. LIFR binds and inhibits the leukemia inhibitory factor (LIF) (Li et al., 2018; Real et al., 2019). The soluble form of LIFR (sLIFR) has abundant expression in the nervous and immune systems (Shao et al., 2019; Xu and Neamati, 2013). Three signaling pathways arise via cytokine OSM/LIFR interaction: Ras/MAPK/ERK, PI3K/Akt, and JAK/STAT (Davis and Pennypacker, 2018).

The present study aims to explore the serum levels of OSM, sOSMR, sgp130, and sLIFR in RA patients and their correlation with the disease clinical manifestations.

2. Materials and methods

2.1 Study population

Sixty-nine patients with RA (62 women, 7 men) were recruited from the Department of Rheumatology of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco, with a mean age of 53 (\pm 5 years) (Table 1). RA patients included in the study followed the criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League against Rheumatism (EULAR). Patients with overlapping diseases were excluded. A group of sixty-nine healthy volunteers matched for sex and age were included in the study. Controls were excluded if they had any rheumatologic and/or autoimmune disease. The study protocol was approved by the Research Ethics

Committee of the Federal University of Pernambuco with CAAE: 35411220.6.3001.8807.

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients with rheumatoid arthritis and healthy controls (n=69, respectively).

Characteristics	RA (n=69)	Healthy controls (n=69)
Age in years,		
Mean \pm	53 (\pm 5)	53 (\pm 5)
Genre		
Feminine	62	62
Masculine	7	7
CDAI		
Remission	9	
Light	8	
Moderate	24	-
High	28	
CDAI, Mean (%)	21,2	
DAS28		
Remission	8	
Light	5	
Moderate	26	-
High	30	
DAS28, Mean (%)	5,15	
ESR, Mean (%)	32,40	-
HAQ, Mean (%)	1,52	-
Medicines (n)		
None	0	

Prednisone	54	
Methotrexate	38	-
Leflunomide	10	
Prednisone/Methotrexate	31	
Prednisone/Leflunomide	7	

2.2 Enzyme Immunoabsorption Assay (ELISA)

Peripheral venous blood was collected from patients and healthy controls (HC) using a dry vacuum tube for biological assays. After collection, samples were processed and serum aliquots were properly identified and stored at -80°C. Serum levels of OSM, sOSMR, sgp130 and sLIFR were evaluated in RA patients and healthy controls using the specific ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, USA, eBioscience, San Diego, CA and Bioassay, Changai, China) according to the manufacturers' recommendations. The lower detection limits of the assays were 15.2 pg/mL for OSM, 156.25 pg/mL for sOSMR and sgp130 and 300 pg/mL for sLIFR.

2.3 Statistical analysis

Analyzes were performed using GraphPad Prism 6.0 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). According to the normality of the data by the D'Agostinho test, the Student t or Mann-Whitney tests were applied. For the correlation tests, Spearman's coefficient was used. The strength of the correlation (R^2) was considered as follows: $0 < R^2 \leq 0.35$ weak correlation; $0.35 < R^2 \leq 0.67$ moderate correlation; $0.67 < R^2 \leq 1$ strong correlation. Analyzes were considered statistically significant when $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1 Serum levels of OSM, sOSMR, sgp130 and sLIFR in RA patients and HC

OSM serum levels were undetectable in all RA patients and in HC. RA patients had significantly lower sOSMR serum levels compared to HC (medians 193757 pg/mL and 311300 pg/mL, respectively, $p < 0.0001$) (**Fig. 1A**). Further, the sgp130 and sLIFR serum levels were significantly elevated in RA patients (median 312,433 pg/ml, median

68690 pg/mL, respectively) when compared to HC (261,930 pg/ml ($p < 0.0001$, median 200.00 pg/mL, $p < 0.0001$, respectively) (**Fig. 1B** and **Fig. 1C**).

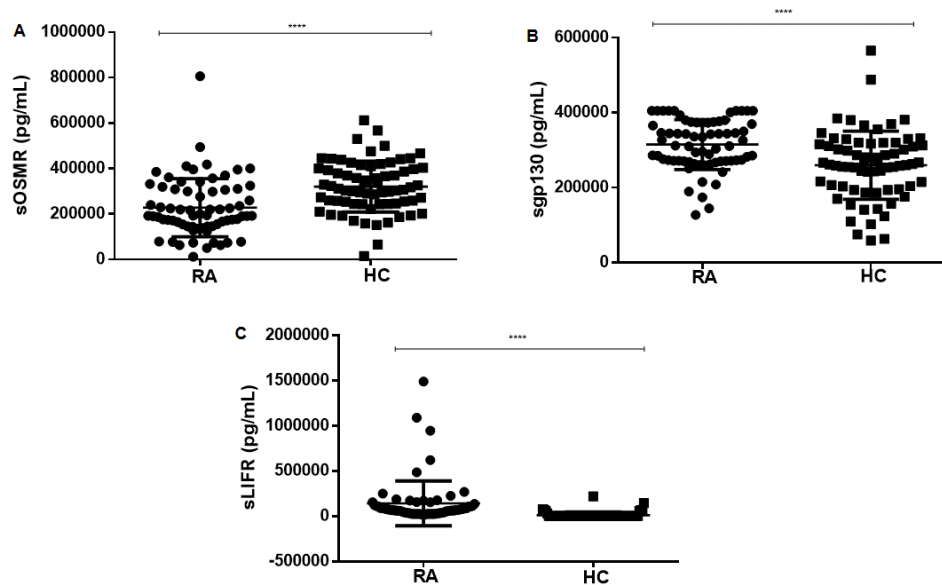


Fig. 1. sOSMR, sgp130 and sLIFR serum levels in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. **A.** sOSMR serum levels in RA patients and healthy controls. **B.** sgp130 serum levels in RA patients and healthy controls. **C.** sLIFR serum levels in RA patients and healthy controls. $n = 69$ individuals per group, Student's t-test unpaired, **** $p < 0.0001$; sOSMR: soluble Oncostatin M receptor; sgp130: soluble glycoprotein 130; sLIFR: soluble leukemia inhibitory factor receptor; RA: rheumatoid arthritis; HC: healthy controls.

3.2 Associations and correlations between serum levels of sOSMR, sgp130 and sLIFR with clinical parameters of the disease in RA patients.

The expression of sOSMR correlated with the presence of edema in RA patients ($p = 0.0249$, $R^2 = 0.055$), PhGA ($p = 0.0311$, $R^2 = 0.067$), HAQ ($p = 0.0018$, $R^2 = 0.119$ (data not shown) and CDAI ($p = 0.0453$, $R^2 = 0.076$) (**Fig. 2**). Additionally the sgp130 expression correlated with the erythrocyte sedimentation rate (ESR; $p = 0.0225$, $R^2 = 0.04401$) in RA patients (data not shown). No associations were found between sLIFR levels and clinical parameters.

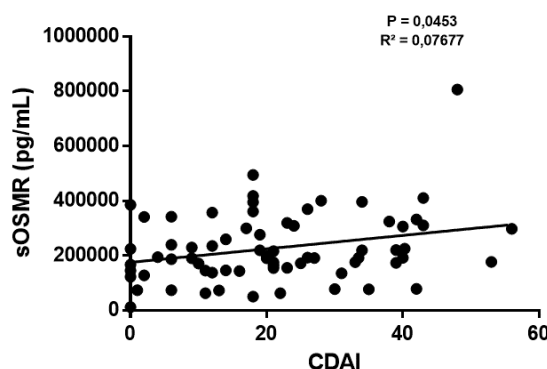


Fig. 2. Correlation with sOSMR serum levels and CDAI of RA patients (sample $n = 69$; $p=0.0453$; $R^2=0.076$); sOSMR: soluble Oncostatin M receptor; CDAI: Clinical Disease Activity Index.

4. Discussion

Leukemia Inhibitory Factor (LIF), OSM, Cardiotrophin-1 (CT-1) belongs to IL6 family sharing a subunit common receptor gp130, or gp130 cytokines (Aasland et al., 2002; Ma et al., 2019). Several studies have been developed in order to investigate the alterations of IL-6 family member cytokines in RA (Boyapati et al., 2020; Elshabrawy et al., 2018; Li et al., 2019; Nishimoto et al., 2008; Strand et al., 2020). Su et al., (2015) demonstrated a pro-inflammatory activity of OSM in RA (Su et al., 2015). Furthermore, studies have shown that OSM plays a role in attenuating inflammation in animal models of RA (Stawski and Trojanowska, 2019; Wahl and Wallace, 2001).

The present manuscript evaluated the serum levels of OSM, sOSMR, sgp130 and sLIFR in RA patients. To our knowledge, this is the first report that discloses the expression of sOSMR and sLIFR in the serum of RA patients. In our study population, we did not detect serum OSM levels by ELISA. However, studies have demonstrated the presence of OSM (2.36 to 901.82 pg/ml) in synovial fluid of RA patients (Hui et al., 1997). Lin et al. (2014) also observed the presence of high levels of the cytokine in the synovial fluid of patients. Therefore, the detection limit of the kit used in our study may be below the concentration of cytokines in serum (Lin et al., 2014).

Our findings revealed lower sOSMR levels in patients with RA when compared to the healthy control group. Thus, one might suggest that the inflammatory cascade might have induced OSM and therefore, the enhanced expression of OSM diminished the expression of the soluble form sOSMR. A positive correlation was shown between serum sOSMR levels and the presence of edema, PhGA, and HAQ (data not shown), suggesting increasing disease severity by serum sOSMR levels. The presence of

edema and PhGA were used to calculate the CDAI (Gavrilă et al., 2016). These findings may suggest a possible role of the receptor in the RA-induced inflammation.

The sgp130 inhibits the IL-6 trans-signaling pathway, which suppresses joint destruction in experimental arthritis (Richards et al., 2006). According to Diveu et al. (2006), sOSMR requires the presence of sgp130 to induce its neutralizing action (Diveu et al., 2006). Here, we found high levels of sgp130 in patients compared to HC and observed a weak positive correlation between the serum levels of sgp130 and ESR in patients with RA. Oelzner et al. (2012) also disclosed enhanced expression of sgp130 and significant correlations with osteoprotegerin and glucocorticoids prescription (Oelzner et al., 2012). The presence of both sOSMR and sgp130 in the serum of RA patients in our study might block cytokine signaling. To date, we are unaware of any study that reported an association between sOSMR, sgp130 and the parameters studied here.

In summary, the results obtained in our study point to sOSMR and sgp130 as possible biomarkers in RA. Additionally, these soluble receptors are mainly correlated with disease severity and inflammation, respectively. Our study has some limitations including the number of research participants, yet these initial data already reveal promising results. More studies are needed in order to further investigate the role of these soluble receptors in the development of the disease.

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Credit authorship contribution statement

Louise Fernandes Caetano: Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Eraldo Fonseca dos Santos Júnior:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Anderson Rodrigues de Almeida:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Maria Andreza Bezerra Correia:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Michelle Melgarejo da Rosa:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Michelly Cristiny Pereira: Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Maira Galdino da Rocha Pitta:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Declarations of competing interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Aasland, D., Oppmann, B., Grötzinger, J., Rose-John, S., Kallen, K.-J., 2002. The upper cytokine-binding module and the Ig-like domain of the leukaemia inhibitory factor (LIF) receptor are sufficient for a functional LIF receptor complex. *Journal of molecular biology* 315, 637–646. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.5282>
- Alam, J., Jantan, I., Bukhari, S.N.A., 2017. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 92, 615–633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055>
- Askevold, E.T., Gullestad, L., Dahl, C.P., Yndestad, A., Ueland, T., Aukrust, P., 2014. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure. *Current heart failure reports* 11, 146–155. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0185-9>
- Blum, A., Adawi, M., 2019. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity reviews* 18, 679–690. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
- Boyapati, A., Schwartzman, S., Msihid, J., Choy, E., Genovese, M.C., Burmester, G.R., Lam, G., Kimura, T., Sadeh, J., Weinreich, D.M., Yancopoulos, G.D., Graham, N.M.H., 2020. Association of High Serum Interleukin-6 Levels With Severe Progression of Rheumatoid Arthritis and Increased Treatment Response Differentiating Sarilumab From Adalimumab or Methotrexate in a Post Hoc Analysis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 72, 1456–1466. <https://doi.org/10.1002/art.41299>
- Davis, S.M., Pennypacker, K.R., 2018. The role of the leukemia inhibitory factor receptor in neuroprotective signaling. *Pharmacology & therapeutics* 183, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.008>

- Diveu, C., Venereau, E., Froger, J., Ravon, E., Grimaud, L., Rousseau, F., Chevalier, S., Gascan, H., 2006. Molecular and functional characterization of a soluble form of oncostatin M/interleukin-31 shared receptor. *The Journal of biological chemistry* 281, 36673–36682. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607005200>
- Elshabrawy, H.A., Volin, M. v, Essani, A.B., Chen, Z., McInnes, I.B., van Raemdonck, K., Palasiewicz, K., Arami, S., Gonzalez, M., Ashour, H.M., Kim, S.-J., Zhou, G., Fox, D.A., Shahrara, S., 2018. IL-11 facilitates a novel connection between RA joint fibroblasts and endothelial cells. *Angiogenesis* 21, 215–228. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9589-y>
- Gavrilă, B.I., Ciofu, C., Stoica, V., 2016. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *Journal of medicine and life* 9, 144–148.
- Giannini, D., Antonucci, M., Petrelli, F., Bilia, S., Alunno, A., Puxeddu, I., 2020. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology* 38, 387–397.
- Hermanns, H.M., 2015. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine & growth factor reviews* 26, 545–558. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.006>
- Hui, W., Bell, M., Carroll, G., 1997. Detection of oncostatin M in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 56, 184–187. <https://doi.org/10.1136/ard.56.3.184>
- Kucia-Tran, J.A., Tulkki, V., Scarpini, C.G., Smith, S., Wallberg, M., Paez-Ribes, M., Araujo, A.M., Botthoff, J., Feeney, M., Hughes, K., Caffarel, M.M., Coleman, N., 2018. Anti-oncostatin M antibody inhibits the pro-malignant effects of oncostatin M receptor overexpression in squamous cell carcinoma. *The Journal of pathology* 244, 283–295. <https://doi.org/10.1002/path.5010>
- Li, H., Yao, J., Chang, X., Wu, J., Duan, T., Wang, K., 2018. LIFR increases the release of soluble endoglin via the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia. *Reproduction (Cambridge, England)* 155, 297–306. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0732>
- Li, Y.-C., Chou, Y.-C., Chen, H.-C., Lu, C.-C., Chang, D.-M., 2019. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases* 22, 980–985. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13529>

- Lin, Y.-Z., Li, R.-N., Lin, C.-H., Ou, T.-T., Wu, C.-C., Tsai, W.-C., Liu, H.-W., Yen, J.-H., 2014. Association of OSMR gene polymorphisms with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity* 47, 23–26.
<https://doi.org/10.3109/08916934.2013.849701>
- Ma, D., Wang, Yong, Zhou, G., Wang, Yongcheng, Li, X., 2019. Review: the Roles and Mechanisms of Glycoprotein 130 Cytokines in the Regulation of Adipocyte Biological Function. *Inflammation* 42, 790–798. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00959-6>
- Narazaki, M., Tanaka, T., Kishimoto, T., 2017. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert review of clinical immunology* 13, 535–551.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1295850>
- Nishimoto, N., Terao, K., Mima, T., Nakahara, H., Takagi, N., Kakehi, T., 2008. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 112, 3959–3964. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155846>
- Oelzner, P., Franke, S., Lehmann, G., Eidner, T., Hein, G., Wolf, G., 2012. The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 32, 199–206. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1606-z>
- Pisetsky, D.S., 2017. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges. *North Carolina medical journal* 78, 337–340.
<https://doi.org/10.18043/ncm.78.5.337>
- Real, S.A.S., Parveen, F., Rehman, A.U., Shaik, R., Deo, S.V.S., Husain, S.A., 2019. Mutation, methylation and expression analysis of LIFR gene in Indian breast cancer patients. *Mutation research* 816–818, 111677.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2019.111677>
- Richards, P.J., Nowell, M.A., Horiuchi, S., McLoughlin, R.M., Fielding, C.A., Grau, S., Yamamoto, N., Ehrmann, M., Rose-John, S., Williams, A.S., Topley, N., Jones, S.A., 2006. Functional characterization of a soluble gp130 isoform and its therapeutic capacity in an experimental model of inflammatory arthritis. *Arthritis and rheumatism* 54, 1662–1672. <https://doi.org/10.1002/art.21818>
- Scott, D.L., Wolfe, F., Huizinga, T.W.J., 2010. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 376, 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)

- Shao, J., Zhu, W., Ding, Y., Zhu, H., Jing, X., Yu, H., Lu, M., Qiao, Y., Wang, Xiang, Ai, H., Wang, Xiongjun, 2019. Phosphorylation of LIFR promotes prostate cancer progression by activating the AKT pathway. *Cancer letters* 451, 110–121.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.042>
- Silver, J.S., Hunter, C.A., 2010. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *Journal of leukocyte biology* 88, 1145–1156.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0410217>
- Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I.B., 2016. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 388, 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Sodenkamp, J., Behrends, J., Förster, I., Müller, W., Ehlers, S., Hölscher, C., 2011. gp130 on macrophages/granulocytes modulates inflammation during experimental tuberculosis. *European journal of cell biology* 90, 505–514.
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2010.10.010>
- Stawski, L., Trojanowska, M., 2019. Oncostatin M and its role in fibrosis. *Connective tissue research* 60, 40–49. <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1500558>
- Stephens, J.M., Elks, C.M., 2017. Oncostatin M: Potential Implications for Malignancy and Metabolism. *Current pharmaceutical design* 23, 3645–3657.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170704122559>
- Strand, V., Boklage, S.H., Kimura, T., Joly, F., Boyapati, A., Msihid, J., 2020. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. *Arthritis research & therapy* 22, 250. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02344-3>
- Su, C.-M., Chiang, Y.-C., Huang, C.-Y., Hsu, C.-J., Fong, Y.-C., Tang, C.-H., 2015. Osteopontin Promotes Oncostatin M Production in Human Osteoblasts: Implication of Rheumatoid Arthritis Therapy. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 195, 3355–3364. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403191>
- Turesson, C., 2016. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss medical weekly* 146, w14290. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14290>
- Wahl, A.F., Wallace, P.M., 2001. Oncostatin M in the anti-inflammatory response. *Annals of the rheumatic diseases* 60 Suppl 3, iii75-80.
<https://doi.org/10.1136/ard.60.90003.iii75>

West, N.R., Owens, B.M.J., Hegazy, A.N., 2018. The oncostatin M-stromal cell axis in health and disease. *Scandinavian journal of immunology* 88, e12694.

<https://doi.org/10.1111/sji.12694>

Xu, S., Neamati, N., 2013. gp130: a promising drug target for cancer therapy. *Expert opinion on therapeutic targets* 17, 1303–1328.

<https://doi.org/10.1517/14728222.2013.830105>

Zhang, X., Li, J., Qin, J.-J., Cheng, W.-L., Zhu, X., Gong, F.-H., She, Z., Huang, Z., Xia, H., Li, H., 2017. Oncostatin M receptor β deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages. *Journal of lipid research* 58, 895–906. <https://doi.org/10.1194/jlr.M074112>

ANEXOS

ANEXO A – FICHA CLÍNICA DE ATENDIMENTO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

FICHA CLÍNICA ARTRITE REUMATOIDE

ID: _____ Reg HC: _____ Data de coleta: ____/____/____

NOME: _____

Telefone: (____) _____

Idade: _____ anos Data de nascimento: ____/____/____

Tempo de doença (anos): _____ Sexo: (1) masculino (2) feminino

Etnia: (1) parda (2) negra (3) branca (4) amarela (5) indígena

Comorbidades: (1) DM (2) HAS (3) Obesidade (3) Dislipidemia (4) Osteoporose

Tabagismo: (1) Sim (2) Não (3) Ex-tabagista Carga tabágica: _____

MEDICAMENTOS EM USO ATUAL OU ANTERIOR (Marcar com X na última coluna da direita aqueles utilizados no dia da coleta)

DROGA		DOSE
1. Prednisona	(1) Sim (2) Não	
2. Metotrexato	(1) Sim (2) Não	
3. SSZ	(1) Sim (2) Não	
4. HCQ	(1) Sim (2) Não	
4. Leflunomida	(1) Sim (2) Não	
5. Anti-TNF	(1) Sim (2) Não	
6. Abatacepte	(1) Sim (2) Não	
7. Tocilizumabe	(1) Sim (2) Não	
8. Rituximabe	(1) Sim (2) Não	
9. Tofacitinibe	(1) Sim (2) Não	
10. Outros		

Nº artic dolorosas =

Nº artic edemaciadas =

VSH =

Fator Reumatoide (1) Positivo (2) Negativo Título:

EVAp =

EVAm =

DAS28 =

CDAI =

HAQ =

RX Erosão sim () não ()

Data:

ANEXO B – FICHA DE AVALIAÇÃO DE HAQ



Ambulatório
Artrite Reumatoide

--

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) - CALCULAR NA INCLUSÃO OU A CADA 6 MESES OU SE PACIENTE PIORA OU TROCA DE TRATAMENTO

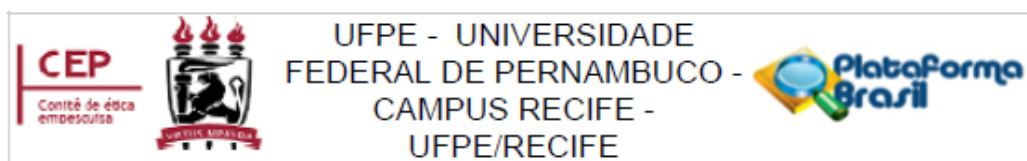
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar as roupas					
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos					
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços					
4. Deitar-se e levantar-se da cama					
5. Cortar pedaços de carne					
6. Levar à boca um copo ou xícara cheio de café, leite ou água					
7. Abrir um saco (caixa) de leite comum					
8. Caminhar em lugares planos					
9. Subir 5 degraus					
10. Lavar e secar seu corpo após o banho					
11. Tomar banho de chuveiro					
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário					
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 quilos que está posicionado pouco acima da cabeça					
14. Curvar-se para pegar roupas no chão					
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô					
16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos					
17. Abrir e fechar torneiras					
18. Fazer compras nas redondezas onde mora					
19. Entrar e sair de um ônibus					
20. Realizar tarefas tais como usar vassoura para varrer e ou rodo para a água					
ESCORE TOTAL = SOMATÓRIO DO MAIOR NÚMERO DE CADA GRUPO DIVIDIDO POR 8					

0=Sem dificuldade; 1=Pouca dificuldade; 2=Muita dificuldade; 3=Incapaz

CONDUTA

--

HAQ
RCO 08 = 1
AR 10 = 1
AR 11 = 1

ANEXO C - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Oncostatina M e seus receptores como possíveis biomarcadores para a artrite reumatoide

Pesquisador: Louise Fernandes Caetano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35411220.6.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.253.614

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa com a finalidade de elaboração de dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, da Mestranda LOUISE FERNANDES CAETANO, orientada pela Profa. Dra. Maira Galdino da Rocha Pitta e co-Orientada pelo Prof. Dr. Eraldo Fonseca dos Santos Júnior.