

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Programa de Mestrado em Ciências da Saúde

SAMANTHA HORTA MARTINS DE ALCÂNTARA

**PERFIL DE EXPRESSÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS
DA FAMÍLIA K E W, E DOS PARÂMETROS DE MARCHA EM
INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATOIDE.**

São Paulo
2024

SAMANTHA HORTA MARTINS DE ALCÂNTARA

**PERFIL DE EXPRESSÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS
DA FAMÍLIA K E W, E DOS PARÂMETROS DE MARCHA EM
INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali

Coorientadora: Prof. Dra. Ana Paula Ribeiro

**São Paulo
2024**

A32p	<p>Alcantara, Samantha Horta Martins de. Perfil de expressão de retrovírus endógenos humanos da família K e W, e dos parâmetros de marcha em indivíduos com artrite reumatoide / Samantha Horta Martins de Alcantara. – São Paulo, 2024.</p> <p>71 p. : il., P&B. Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Santo Amaro, 2024. Bibliografia incluída.</p> <p>1. Artrite reumatoide. 2. HERV-K. 3. HERV-W. 4. Padrão de marcha. I. Nali, Luiz Henrique da Silva, orient. II. Ribeiro, Ana Paula, co-orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.</p> <p>CDD 616.722</p>
------	--

SAMANTHA HORTA MARTINS DE ALCÂNTARA

**PERFIL DE EXPRESSÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS
DA FAMÍLIA K E W, E DOS PARÂMETROS DE MARCHA EM
INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro

São Paulo, _____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

.....

Prof. Dr. Jefferson Victor Russo

.....

Prof. Dr. Thiago Domingues Stocco

.....

Prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali

Conceito Final

Dedico este trabalho a toda minha família, meu esposo Adilberto Heleno, aos meus pais José Raimundo Alcântara e Maria da Penha Horta Martins, e minhas irmãs Samira e Samara, mas em especial ao bem mais precioso, a minha filha Sara Alcântara Souza, minha pequena guerreira, que mesmo sem dizer uma só palavra, me inspirou e incentivou a continuar esse sonho. É por você, é para você e sempre será sobre você.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a DEUS, que me permitiu viver mais esse projeto, quando nem eu mesmo havia-o sonhado. Sem o meu DEUS, nada disso seria possível.

A minha família, meu esposo Adilberto, pelo incentivo, minha filha Sara, por seu carinho, meus pais, minha irmãs e cunhados, que sempre me apoiaram em tudo, esse apoio foi fundamental para que eu prosseguisse nesta etapa da minha vida. Amo vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali, por ter sido minha inspiração desde a graduação para se tornar mestre. Agradeço por sua paciência, sabedoria e por sempre acreditar em mim, por sempre me incentivar a não desistir, mesmo que surgissem dificuldades, pois durante estes 2 anos de trabalho, vi e conheci um professor tão humano e sábio, ao compartilhar seu conhecimento com muito carinho mesmo.

A minha coorientadora Profa. Dra. Ana Paula Ribeiro, por sua ajuda e entusiasmo, em um trabalho nunca antes feito. Agradeço por orientar com amor e carinho e por sempre estar disposta a tirar minhas dúvidas e compartilhar seus conhecimentos com muita sabedoria.

Aos meus colegas de sala e de laboratório e que foram fundamentais para que eu conseguisse realizar todas as etapas desse projeto, da coleta a realização dos resultados.

Ao prof. Dr. André Luis Lacerda Bachi e por suas pontuações e objeções que aprimou o meu trabalho ainda mais, obrigada de verdade, fizemos isso juntos.

A professora Dra. Carolina Nunes França, por todo seu esforço, apoio e compreensão nesta jornada do mestrado

Aos professores, Dr. Thiago Domingues Stocco e Dr. Jefferson Victor Russo por aceitarem fazer parte da minha banca e por todas as sugestões que fizeram.

Aos participantes da pesquisa, por aceitarem fazer parte da concretização deste estudo.

A UNISA, pela bolsa integral para a realização do Mestrado em Ciências da Saúde.

“Toda Escritura divinamente inspirada é proveitosa para ensinar,
para redarguir, para corrigir, para instruir em justiça.”

2 Timóteo 3:16 (ARA1993)

RESUMO

Introdução: O genoma humano contém aproximadamente 3,0 bilhões de pares de bases, as quais cerca de 8% são derivadas de elementos retrovirais, chamados de Retrovírus Endógenos Humanos (HERVs). Esses vírus se inseriram ao genoma humano se fixando no DNA de células germinativas e foram transmitidos às gerações futuras por herança mendeliana. Evidências prévias indicam que os HERVs podem contribuir, ou estimular a autoimunidade, por mecanismos que vão desde o mimetismo molecular até a ativação de sensores intracelulares por RNA viral e modulação epigenética de genes de resposta imune, portanto podem estar associados a patogênese de algumas doenças autoimunes, dentre elas destaca-se a Artrite Reumatoide (AR). A AR é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por poliartrite periférica e pode levar a deformidades, destruição articulares e incapacidade funcional, consequentemente as disfunções de marcha do indivíduo. Sua etiologia é desconhecida, mas a predisposição genética adicionada a fatores ambientais, provavelmente infeccioso, podem gerar o gatilho para essa autoimunidade. Os HERVs, foram cotados como possíveis agentes etiológicos, em particular o HERV-K e o HERV-W. **Objetivo:** Avaliar o perfil de expressão de Retrovírus Endógenos Humanos - HERVs da família K e W e dos parâmetros de marcha em indivíduos com Artrite Reumatoide – AR. **Métodos:** Esse é um estudo transversal do tipo caso controle. Foram utilizados resultados da análise de expressão de HERVs, (RNAm por PCR) para anticorpos anti- HERV-K e W de soros de um total indivíduos (N=32), 10 para o grupo controle GC (indivíduos saudáveis) e 22 para o GAR o (grupo com artrite reumatoide). A quantificação relativa pelo método de $-2\Delta\Delta Ct$. Foram quantificados e qualificados dados já mensurados da avaliação de marcha do GAR e GC, que englobou a utilização da passarela de 20 metros com cadência auto-selecionada e Plataforma de pressão localizada no centro da passarela. **Resultados:** Após a análise de expressão do HERVs, observamos que o GAR, apresentou aumento na expressão dos HERV-W e HERV-K quando comparados ao GC, a expressão de HERV-W foi 4x maior a expressão do HERV-K foi 2x maior no grupo GAR do que no grupo controle. Os indivíduos do GAR e do GC, não apresentaram correlação da expressão dos HERV-W e HERV-K com o pico de pressão durante para cada área dos pés durante a marcha, mostrando nenhuma associação com a intensificar de expressão viral do GAR. **Conclusão:** Esses achados demonstraram um aumento da expressão viral HERV-W e HERV-K em indivíduos com AR, principalmente a expressão viral de HERV-W mais elevada do que HERV-K. Em contrapartida o estudo demonstrou que não há nenhuma associação significativa da influência de expressão viral de HERV com os parâmetros da marcha em indivíduos com AR, não influenciando na capacidade funcional para andar ou permanecer estável.

Palavras chaves: Artrite Reumatoide, HERV-K, HERV-W , padrão de marcha, análise fisioterapêutica.

ABSTRACT

Introduction: The human genome contains approximately 3.0 billion base pairs, of which about 8% are derived from retroviral elements, known as Human Endogenous Retroviruses (HERVs). These viruses inserted themselves into the human genome, becoming fixed in the DNA of germ cells and passed on to future generations through Mendelian inheritance. Previous evidence indicates that HERVs may contribute to or stimulate autoimmunity through mechanisms ranging from molecular mimicry to the activation of intracellular sensors by viral RNA and epigenetic modulation of immune response genes. Therefore, they may be associated with the pathogenesis of certain autoimmune diseases, among which Rheumatoid Arthritis (RA) stands out. RA is a chronic inflammatory disease characterized by peripheral polyarthritis and can lead to deformities, joint destruction, and functional disability, consequently affecting the individual's gait and balance. Its etiology is unknown, but genetic predisposition, combined with environmental factors, likely infectious, may trigger this autoimmunity. HERVs have been considered as potential etiological agents, particularly HERV-K and HERV-W. **Objective:** To evaluate the expression profile of Human Endogenous Retroviruses (HERVs) of the K and W families and gait parameters in individuals with Rheumatoid Arthritis (RA).

Methods: This is a cross-sectional case-control study. Results from HERV expression analysis (mRNA by PCR) for anti-HERV-K and W antibodies were used from sera of a total of 32 individuals, 10 in the control group (CG) (healthy individuals) and 22 in the RA group (RAG) (individuals with rheumatoid arthritis). Relative quantification was performed using the $-2\Delta\Delta C_t$ method. Pre-measured data on gait and balance assessment for both RAG and CG were quantified and qualified, including the use of a 20-meter walkway with self-selected cadence and a pressure platform located in the center of the walkway.

Results: After analyzing HERV expression, we observed that the RAG showed an increase in the expression of HERV-W and HERV-K compared to the CG. HERV-W expression was four times higher, and HERV-K expression was two times higher in the RAG compared to the control group. Individuals in both RAG and CG showed no correlation between HERV-W and HERV-K expression with peak pressure for each foot area during gait, indicating no association with the intensity of viral expression in the RAG.

Conclusion: These findings demonstrated an increase in HERV-W and HERV-K viral expression in individuals with RA, particularly with higher expression of HERV-W compared to HERV-K. On the other hand, the study showed no significant association between viral expression of HERV and gait parameters in individuals with RA, suggesting no influence on functional capacity to walk or maintain stability.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, HERV-K, HERV-W, gait pattern, physiotherapeutic analysis.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios classificatórios para AR (ACR e EULAR 2010)	29
Tabela 2 - Primers que foram utilizados em ensaios de PCR em tempo real.....	42
Tabela 3 - Volume dos reagentes utilizados nas reações de PCR	43
Tabela 4 - Dados demográficos dos indivíduos incluídos no estudo.....	46
Tabela 5 - Dados clínicos dos indivíduos incluídos no estudo	48
Tabela 6 - Características antropométricas entre paciente com artrite reumatoide e controle	49
Tabela 7 - Distribuição da pressão plantar durante a marcha entre indivíduos GAR e GC	52
Tabela 8 - Correlação da expressão do HERV vírus com a parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GAR.....	53
Tabela 9 - Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do paciente controles	54

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema do processo de endogeneização de vírus exógenos antigos, resultando em HERVs	17
Figura 2 - O mecanismo pelo qual novos HERVs foram gerados.....	19
Figura 3 - As três principais proteínas codificadas no genoma retroviral: Gag, Pol e Env.	20
Figura 4 - Vias para a Artrite Reumatoide	24
Figura 5 - O ciclo e fases da marcha humana.....	35
Figura 6 - Classificação de diferentes tipos de pés	36
Figura 7 - Picos de pressão para o caminhar normal nos três diferentes tipos de pés.	37
Figura 8 - Plataforma de pressão (Loran®, Itália).....	44

Lista de Abreviações

ACPA	Autoanticorpos contra peptídeos citrulinados.
ACR	American College of Rheumatology
ADM	Amplitude de Movimento
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AM	Análise de Marcha
Anti-CCP	Anti-peptídeo citrulinado cíclico
AR	Artrite Reumatoide
ARJ	Artrite reumatoide juvenil
AVD's	Atividades de Vida Diárias
CA	Capsídeo
DM1	Diabetes Mellitus 1
DMCD	Drogas modificadoras do curso da doença
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose múltipla
EQZ	Esquizofrenia
ERVs	Retrovírus endógenos
ESQ	Esquizofrenia
EULAR	Liga Europeia contra o Reumatismo
ExRA	Extra articulares,
F/M	Feminino/Masculino
FR	Fator reumatoide
GAPDH	Gliceraldeído 3 fosfato desidrogenase
GAR	Grupo Artrite Reumatoide
GC	Grupo controle
H ₂ O	Água

HCL	Ácido Clorídrico
HERVs	Retrovírus endógenos humanos
HIV	Imunodeficiência humana
HTLV	Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas
IFDs	Articulações Interfalângicas Distais
IN	Integrase
LBI	Laser de baixa intensidade
LERA (inglês)	Late Early Rheumatoid Arthritis
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LTR	Repetição Terminal Longa
LTRs	Long terminal repeats
MLV	Vírus da Leucemia Murina
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
MOG	Glicoproteína da mielina de oligodendrócito
MOG	Mielina Oligodendrócito Glicoproteína
mRNAs	RNA mensageiro
NC	Nucleocapsídeo
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI)
NI	Não informado
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
PBS	<i>Primer Binding Site</i>
PBS	Tampão Fosfato Salino
PCR	Proteína C-reativa
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
RT	Transcriptase reversa
SignalP	Signal Peptide and Cleavage sites in gram+, gram- and eukaryotic amino acid sequences
SU	Superfície do envelope viral

TB	Transtorno bipolar
TENS	Estimulação elétrica transcutânea,
Tes	Elementos transponíveis
TM	Transtorno mental
TMHMM	Prediction of transmembrane helices in proteins
TMpred	Prediction of Transmembrane Regions and Orientation
TRNA	RNA transportador
UNISA	Universidade Santo Amaro
VERA (inglês)	Very Early Rheumatoid Arthritis
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Sumário

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Retrovírus Endógeno Humano (HERVs).....	17
1.1.1 Classificação dos HERVs.....	18
1.1.2 HERVs e Ação Fisiológica	19
1.1.3 HERV e ação patogênica nas doenças.....	22
1.2 Doenças Autoimunes.....	22
1.3 HERVs e Artrite Reumatoide (AR)	23
1.4 Artrite Reumatoide	24
1.4.1 Prevalência	24
1.4.2 Etiologia	25
1.4.3 Epidemiologia e fisiopatologia	26
1.4.4 Sinais e Sintomas	27
1.4.5 Diagnóstico	28
1.4.6 Tratamento Da AR	31
1.4.7 Tratamento Farmacológico	31
1.5 Tratamento Fisioterapêutico para a AR	32
1.5.1 Termoterapia Na AR	32
1.5.2 Eletroterapia na AR.....	33
1.5.3 Ultrassom (US) na AR.....	33
1.5.4 Laserterapia na AR	34
1.5.5 Cinesioterapia na AR	34
1.5.6 Terapias Manuais na AR.....	34
1.5.7 A Hidroterapia Na AR.....	35
1.5.8 A Análise De Marcha	35
2 JUSTIFICATIVA	39
3. OBJETIVO	40
3.1 Objetivo Geral	40
3.2 Objetivos Específicos.....	40

4. MÉTODOS	41
4.1 Pacientes	41
4.2 Logística Laboratorial.....	42
4.2.1 Análise De Expressão De HERVs.....	42
4.2.2 Obtenção e purificação do RNA.....	42
4.2.3 Detecção e nível de expressão dos HERVS	43
4.3 Análise da Marcha	44
4.3.1 Avaliação Biomecânica do Equilíbrio Estático.....	45
4.3.2 Avaliação Biomecânica da distribuição da pressão plantar durante a Marcha	46
4.4 Análise Estatística.....	46
5. RESULTADOS	47
5.1 Dados demográficos dos indivíduos incluídos no estudo.....	47
5.2 Características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo.....	49
5.3 Características antropométricas dos indivíduos incluídos no estudo	50
5.4 Expressão dos e HERV-K e HERV-W do GAR e GC	51
5.5 Distribuição da pressão plantar durante a marcha entre GAR e GC.....	52
5.6 Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GAR.	53
5.7 Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GC.....	54
6. DISCUSSÃO	56
7. CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS.....	63

1. INTRODUÇÃO

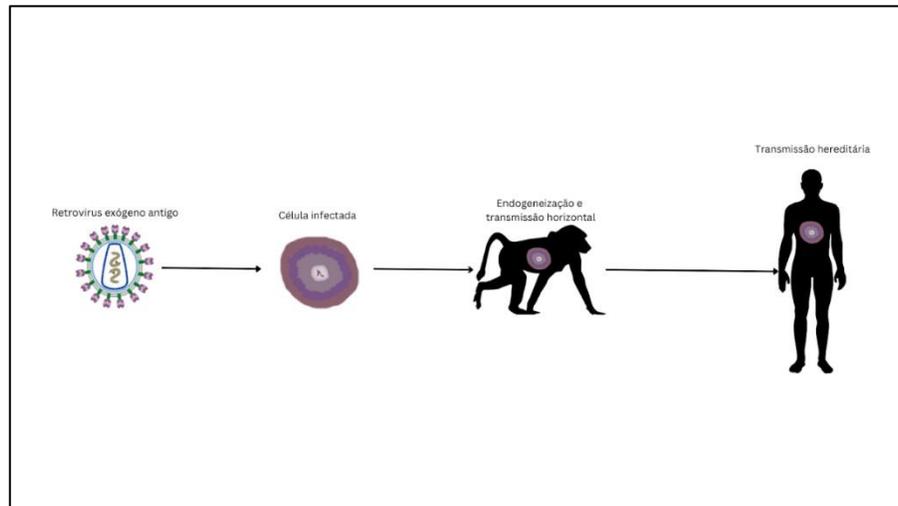
1.1 Retrovírus Endógeno Humano (HERVs)

O Genoma Humano contém aproximadamente 3,0 bilhões de sequências de pares de bases, as quais cerca de 8% são derivadas de elementos retrovirais denominados de Retrovírus endógenos humanos (HERVs).^{1,2}, do inglês *endogenous retroviruses* ERVs.^{1,2} Os HERVs são elementos remanescentes de infecções retrovirais ancestrais que tiveram origem de retrovírus exógenos ao longo do tempo.^{2,3}

Os HERVs, foram descobertos no final dos anos 1960 e início dos anos 1970 (quando três tipos de ERVs foram relatados por grupos independentes com poucos anos de diferença; vírus da leucose aviária (ALV), (vírus da leucemia murina (MLV) e vírus do tumor mamário murino (MMTV) .⁷ Posteriormente em 1981, que se teve a confirmação do primeiro HERV, usando sondas contra MLV em tecido humano, e conseqüentemente, vários outros grupos de HERVs foram descobertos no genoma humano⁵.

A integração dos HERVs ocorreu há milhões de anos, desde antes da divergência símio-macaco do Velho Mundo.^{4,5} Ao longo do tempo, em muitas espécies de vertebrados, os retrovírus exógenos, infectaram suas células germinativas e desde então, em nossos antepassados há milhões de anos atrás, vem ocorrendo vários eventos de integração de retrovírus exógenos distintos.^{5,6} Inicialmente esta incorporação do HERVs no genoma hospedeiro, foi em sua forma de replicação ativa sendo transmitidos de forma horizontal, mas, posteriormente, a transmissão não ocorreu de maneira horizontal, e sim por via vertical de maneira mendeliana (transmissão hereditária) entre as gerações, (conforme representação na Figura 1).

Figura 1 - Esquema do processo de endogeneização de vírus exógenos antigos, resultando em HERVs



Fonte: traduzido de RANGEL, S. et al. Human endogenous retroviruses and the inflammatory response: a vicious circle associated with health and illness. *Frontiers In Immunology* v. 13, p. 1-14, 23 nov. 2022.

1.1.1 Classificação dos HERVs

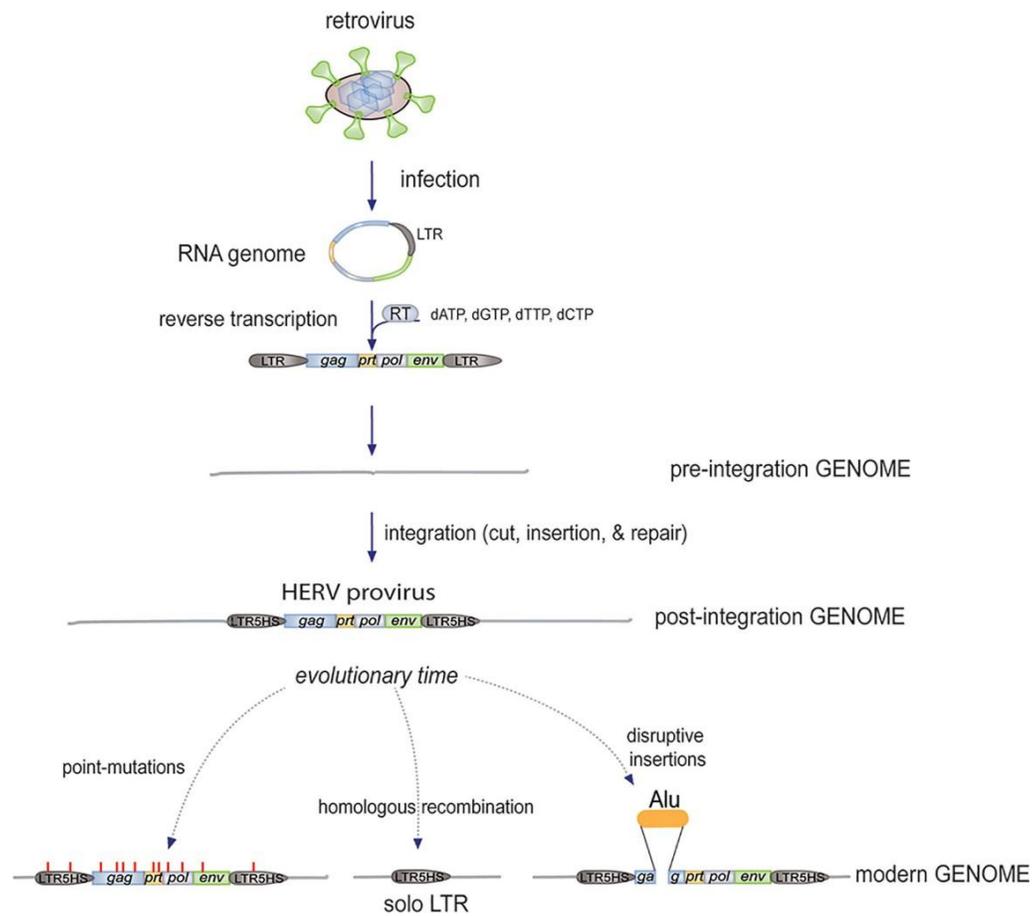
Antigamente a classificação do ERV baseava-se principalmente na similaridade sequências/genomas por meio da hibridização da sonda, análise de sequência e análise da transcriptase reversa. Após sua integração na linhagem germinativa dos vertebrados há 30 milhões de anos.¹⁰ Existem pelo menos 31 tipos de famílias de HERVs, sendo baseados em sua similaridade com retrovírus exógenos, classificadas em três grupos divididas em classes I, II, III.⁵

Os HERVs da classe I são relacionados aos Gamaretrovírus, como o Murine leukemia vírus (MLV) e inclui, entre outras, as famílias HERV-W e HERV-H. Os HERVs da classe II estão relacionados aos betaretrovírus, como Mouse mammary tumor vírus (MMTV) e inclui os HERV-K. Por fim, a classe III, os spumaretrovírus, que compreendem o HERV-L e o HERV-S. Esta classificação se dá levando em consideração o aminoácido correspondente ao sítio onde o RNAt se liga para iniciar a transcrição reversa, como por exemplo, o HERV que possui como sítio de início o triptofano, é classificado como HERV-W.⁵

1.1.2 HERVs e Ação Fisiológica

Os HERVs, são retrovírus que tinham o seu ciclo assim como o de retrovírus exógenos.^{1,5} Eles eram capazes de transcrever o genoma de RNA em DNA de fita complementar usando a transcriptase reversa (do inglês Reverse Transcriptase, também conhecida como DNA polimerase RNA-dependente), (Figura 2).⁵ O fragmento que é inserido ao genoma do hospedeiro é chamado de provírus, onde terá também a capacidade de infectar células germinativas (ovócitos, espermatozoides) por meio de seu material genético, que é composto de ácido ribonucleico (RNA), ou seus precursores com um retrovírus e transmitir a gerações futuras por meio de herança Mendeliana.^{2,3} Enquanto os retrovírus exógenos infectam apenas células-alvo específicas e integram suas cópias de DNA apenas no genoma dessas células, (como no caso de HIV-1, células T humanas CD4+ e monócitos), os retrovírus endógenos (HERVs), são integrados no genoma de todas as células do organismo e são transmitidos aos progenitores como genes celulares normais.² Muitos retrovírus endógenos foram encontrados em múltiplas cópias em múltiplos cromossomos, seja por transposição ou reinfecção, muitos deles foram inativados durante a evolução por deleções e mutações, alguns deles ainda são produzidos como partículas virais, e alguns deles são liberados como partículas infecciosas ².

Figura 2 - O mecanismo pelo qual novos HERVs foram gerados



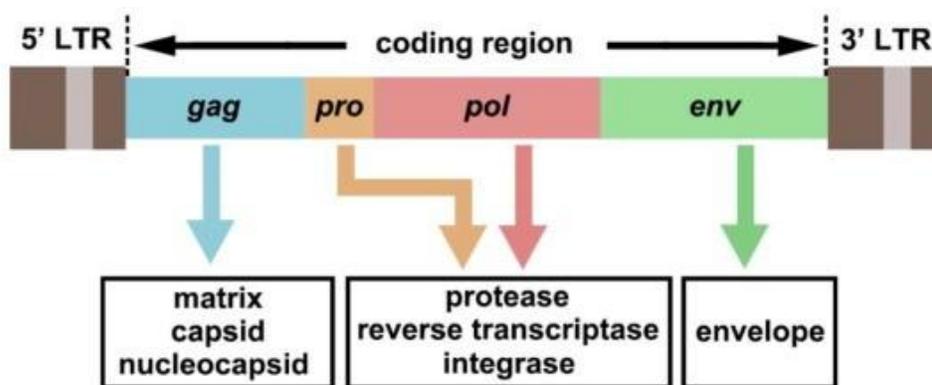
Fonte: adaptado de Tomás Mustelin M. et al. How Retroviruses and Retrotransposons in Our Genome May Contribute to Autoimmunity in Rheumatological Conditions. *Front. Immunol.* 12 November 2020 Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders Volume 11 - 2020

O processo no qual cada retrovírus se endogeneizou consiste em um novo Um retrovírus livre infeccioso infecta uma célula germinativa do hospedeiro, libera seu genoma circular de RNA, que permanece protegido pelo nucleocapsídeo derivado da gag associado e outras proteínas centrais, enquanto o RT codificado por pol sintetiza a primeira fita de cDNA linear começando com a LTR e terminando após a segunda cópia da LTR, seguida pela síntese da segunda fita. O dsDNA resultante de aproximadamente 9.500 pb é então inserido no genoma pela atividade endonuclease da proteína Pol. As extremidades são então finalizadas pela maquinaria de reparo de DNA com alguns nucleotídeos adicionados. Ao longo dos tempos evolutivos, outras mudanças nos HERVs incluíram o acúmulo de mutações pontuais (algumas introduzindo stop-códons), deleções

por recombinação homóloga e interrupção por inserções adicionais.^{5,6}

Os HERVs são semelhantes a retrovírus simples e possuem genes principais: gag, pol e env, além de duas regiões promotoras conhecidas como Long Terminal Repeats (LTRs). O gene gag recebe esse nome devido a expressão em inglês *group-specific antigen*, e as proteínas codificadas por ele são geralmente conservadas e menos imunogênicas gag. Os peptídeos derivados dessa proteína são responsáveis pela produção do capsídeo viral. O gene env é responsável por sintetizar as glicoproteínas do envelope viral. Essas são mais imunogênicas do que as do capsídeo, e por estarem expostas ao sistema imune do hospedeiro, comumente são alvo de grande pressão seletiva. O gene pol é responsável por codificar as enzimas virais, incluindo a transcriptase reversa e integrase.^{6,8,9}(Figura 3). As similaridades intensas entre HERV's e retrovírus atuais são deduzidas a partir de análises filogenéticas no domínio da transcriptase reversa (RT) do gene pol ou na subunidade transmembrana (TM) do gene env, que revela a interspersão de ambas as classes de elementos e que uma vez mais, sugerem uma história comum e ancestrais compartilhados.^{5,6}

Figura 3 - As três principais proteínas codificadas no genoma retroviral: Gag, Pol e Env.



Fonte: as três principais proteínas codificadas no genoma retroviral: gag, pol e env. Stanford. 12/05/24.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037021004591>

Mao et al., 2021

O genoma dos HERVs que se caracterizam completos, manifestam-se em quadro genes principais. Brevemente, o gene gag codifica uma poliproteína estrutural, e elementos estruturais da matriz e nucleocapsídeo, o prol-pol por sua vez codifica as enzimas protease, transcriptase reversa e integrase, por fim, o gene do env codifica as glicoproteínas do envelope viral. As LTRs por sua vez são regiões promotoras do

vírus^{1,2,5}.

1.1.3 HERV e ação patogênica nas doenças

Os HERVs podem contribuir no mecanismo da autoimunidade. Algumas hipóteses foram levantadas e variam desde o mimetismo molecular até a ativação de sensores intracelulares por RNA viral e modulação epigenética de genes de resposta imune.¹¹ Alguns fatores ambientais como (infecções, estrogênios, drogas/produtos químicos, exposição a UVB) podem despertar de forma epigenética a transcrição de sequências relacionadas ao HERVs. Essa redefinição epigenética pode ocorrer na autoimunidade e no câncer e promover a transcrição de genes imunes dependentes de LTR e a reativação de HERV. Infecções virais exógenas (HIV, HTLV-1, vírus influenza A, herpesvírus) também podem resgatar HERVs de seu estado inativo.^{7,11}

Os HERVs apresentam um padrão característico de expressão tecido-específica. A maioria dos HERVs são expressados na placenta, teratocarcinomas e outros tecidos malignos. Vários HERVs são expressos em linfócitos normais do sangue periférico, glândulas salivares, mama e queratinócitos.¹² Por isso frequentemente os HERVs, tem sido associado ao câncer, doenças autoimunes e doenças neurológicas, exemplos (Artrite Reumatoide AR; Lúpus Eritematoso Sistêmico LES; Esclerose Múltipla EM; Esquizofrenia; Esclerose Lateral Amiantrófica ELA; HIV; dentre outras ainda sendo estudadas.^{1,7,11,12,14,15} Mas isso tem se tornado um problema, uma vez que os HERVs podem estar envolvidos em subtipos específicos de uma determinada doença e tais subtipos podem não ser reconhecidos pelos critérios diagnósticos atuais.^{1,7}

1.2 Doenças Autoimunes

A atuação dos HERVs nas doenças autoimunes, tem sido estudada, pois esta sugestão surgiu da descoberta de anticorpos antiretrovirais no soro de alguns pacientes ou da presença de antígenos de HERV em órgãos acometidos pelas doenças autoimunes.^{12,14} Adotando esse exemplo alguns estudos usaram primers retrovirais degenerados para amplificar sequências conservadas da região pol dos retrovírus, nesta linha puderam notar que os produtos que foram amplificados eram homólogos aos HERVs^{11,12,15}

Essas evidências da influência dos HERVs nas doenças autoimunes,^{12,15} tem sido ainda contestadas por vários estudo, como exemplo, tem sido estudado o Lúpus Eritematoso Sistêmico, (LES ou apenas Lúpus), que é uma doença inflamatória onde o sistema imunológico ataca os tecidos normais do próprio organismo.^{11,12,14} Essa associação ocorre devido a observação do aumento da expressão do mRNA do HERV em indivíduos com LES, assim como a detecção de anticorpos circulantes específicos para os elementos do HERV.^{11,12,14,15}

Algumas literaturas também apontam a expressão de HERV-W, em vários tecidos e células humanas, predominantemente na placenta humana, assim como no sistema nervoso central, SNC, que se refere particularmente em relação à inflamação^{12,13}. Por exemplo, o HERV-W foi identificado pela primeira vez em uma busca por retrovírus em pessoas com EM esclerose múltipla, (MSRV), que é uma doença autoimune do Sistema Nervoso Central (SNC), é caracterizada pela lesão das bainhas de mielina, porém sua etiologia não é totalmente compreendida^{5,13,14}. O mesmo HERV-W foi recentemente detectado no líquido cefalorraquidiano e no tecido cerebral de pacientes com Esquizofrenia e a vários transtornos psiquiátricos¹. Na EM, o MSRV foi relatado como um biomarcador e um possível efector imunológico da resposta autoimune^{5,10,14}.

Embora se saiba que a expressão do RNA do HERV está mais aumentada em uma variedade de HERVs da classe I e classe II, em vez da expressão de um único provírus. Uma exceção é o subgrupo HERV-K (HML-2), mais jovem e ativo biologicamente e geneticamente conservado, pode ser mais potente em termos de sua capacidade de formar virions¹². A família HERV-K pode-se dividir em dez subgrupos, que são denominados de HML –1 a HML –10, e tem sido implicado frequentemente á Artrite Reumatoide AR^{1,11,12,14}. Ao qual se baseia este estudo e será discutido logo abaixo.

1.3 HERVs e Artrite Reumatoide (AR)

Sabe-se que etiologia da AR é desconhecida. Os HERVs, recentemente foram sugestivamente cotados como possíveis agentes etiológicos, incluindo uma predisposição genética acertada com gatilhos ambientais (agentes virais e bacterianos). Em particular o HERV-W que têm potencial imunopatogênico *in vitro* e através de mimetismo molecular, a proteína de HERV expressa pode ativar a resposta imune e

essas proteínas virais apresentam regiões peptídicas similares as proteínas *self* humanas¹⁴.

Estudos também tem demonstrados que respostas de anticorpos contra as proteínas HERV-K foram observadas em indivíduos com artrite reumatoide (AR). Assim, concomitantemente, foi relatada um aumento significativo nos níveis de atividade transcricional HERV-K e presença de anticorpos contra a proteína desse HERV cargas virais elevadas de HERV K (HML-2) tipo 1 e tipo 2, tanto no plasma quanto no líquido sinovial, e uma associação foi observada entre a carga viral HERV-K tipo 1 no plasma e a atividade da doença. Os níveis de transcritos do superantígeno HERV-K18 também parecem estar elevados em PBMCs e nas células mononucleares do líquido sinovial de indivíduos com AR juvenil ¹⁵.

Vários são os loci e HERV-K e W que podem estar ativos em pacientes com AR, e desta dessemelhança proteica viral sendo expressa há uma probabilidade de acionamento do sistema imune. Estudos descreveram uma resposta humoral anti HERV em indivíduos com AR, que se associam a resposta autoimune intercedida por mimetismo molecular ¹⁶.

1.4 Artrite Reumatoide

A AR é uma doença autoimune, sistêmica e geralmente envolve múltiplas articulações, sobretudo dos pés e das mãos ¹⁷. Caracterizada principalmente por poliartrite crônica simétrica de grandes e pequenas articulações, com dores, com rigidez matinal que levam ao comprometimento musculoesquelético, que promove dano e instabilidade articular, afetando predominantemente as articulações do punho, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais nos membros superiores MMSS, e nos membros inferiores MMII, resulta em atrofia concêntrica de metatarsos contribuindo para impotência funcional, incapacidade e ineficiência física ^{17, 18}.

1.4.1 Prevalência

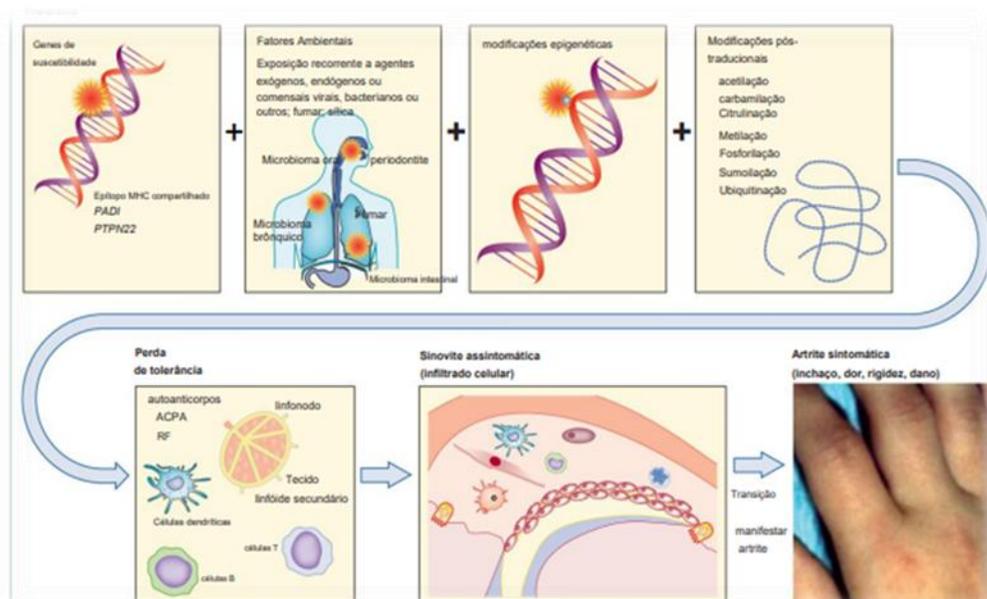
Afeta aproximadamente, 1% da população mundial adulta, sendo de duas as três vezes mais prevalente em mulheres. Em algumas populações, a AR pode iniciar na infância, embora, de um modo geral, o início ocorre entre 35 e 60 anos de vida ^{19,20}. Em

2021, um estudo apresentou que na América do Sul, a prevalência é de 0,48%, e no Brasil, é de 0,22%. Tem apresentação em todos os grupos étnicos, mas população indígena apresentou maior prevalência ^{17,20}.

1.4.2 Etiologia

A Etiologia da AR ainda não é totalmente definida, podendo estar relacionada a fatores ambientais (ex.: vírus, bactérias, micoplasmas) ³⁶, fatores genéticos e fatores imunológicos (em indivíduos geneticamente predispostos) ²¹. Do fator genético, as suposições mais fortes, envolvem variações no sulco de ligação de antígenos das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (em inglês, major histocompatibility complex [MHC]) e afeta a imunidade adaptativa, embora outros polimorfismos genéticos ou mecanismos epigenéticos, possam ser induzidos pelo meio ambiente e contribuir para a suscetibilidade à doença ²². Esses genes de suscetibilidade, em associação com a produção de ACPAs aumentam acentuadamente o risco de AR. (Fig.4)^{19,22,36}.

Figura 4 - Vias para a Artrite Reumatoide



FONTE: Adaptado de Smolen e colegas³³ com permissão de Elsevier, e McInnes e Schett³⁴ com permissão da Massachusetts Medical Society³⁸

Em um hospedeiro geneticamente predisposto com genes de suscetibilidade, insultos ambientais, modificações epigenéticas e modificações pós translacionais podem

levar à perda de tolerância com subsequente sinovite assintomática, levando finalmente à artrite clinicamente evidente. ACPA=autoanticorpos contra peptídeos citrulinados. FR=fator reumatoide .

1.4.3 Epidemiologia e fisiopatologia

Geralmente a AR é acompanhada pela destruição progressiva de cartilagens e ossos, e pela produção de autoanticorpos como o (fator reumatoide, RF) e anticorpos peptídicos anticitrulinosos, (em inglês, anti-citrullinated peptide antibodies ACPAs) ^{19,21}. Os ACPAs são altamente específicos para AR e podem ser detectados no soro de indivíduos em até 10 anos antes do surgimento da doença clínica ²¹. Conforme referido, a AR está associada a autoanticorpos direcionados contra proteínas/peptídeos modificados pós-traducionalmente, incluindo citrulinados (ACPA), carbamilados (ACarPAs) e proteínas/peptídeos acetilados (AAPAs) e/ ou autoanticorpos contra o Porção Fc de IgG (fator reumatoide) ²³. Considera-se que é uma doença autoimune impulsionada por células B que produzem anti-IgG, tendo uma associação com genes de classe II HLA-DR do MHC, o que acabou sugerindo o envolvimento das células T em sua patogênese ²⁴. A resposta T auxiliar do tipo 1 gera a produção de interferon-gama (IFN- γ), que estimula a liberação de interleucina-1 beta (IL-1 β), IL-17A, TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa), metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais, que continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação por meio da ativação dos osteoclastos ^{25,26} .

O tecido sinovial em AR se caracteriza pela presença de fatores como hiperplasia no revestimento da túnica íntima (região que mantém contato direto com líquido sinovial) ²⁷. O Acúmulo de células inflamatórias incluindo células T, (que é formada por células de memória CD4+), células B, macrófagos e células plasmáticas que se acumulam na região do revestimento interno no sub-revestimento e aumento nas efusões sinoviais ¹⁹. A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam à formação do “pannus” (tecido sinovial proliferado), que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular, com destruição progressiva ²⁷.

Outras células encontradas na inflamação sinovial, incluindo as células TH1 CD4 + e TH17, são responsáveis por fazer o recrutamento de leucócitos para a área de articulação e ativam células sinoviais para produzir collagenases e outras enzimas, isso

acaba causando a destruição progressiva da cartilagem e do osso.^{19,29} Os linfócitos B ativados, plasmócitos e macrófagos e outras células inflamatórias produzem citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-8, TNF, IL-6, IL-17 e IFN- γ (interferon-gama) e fatores de crescimento que também podem ser identificadas no líquido sinovial ^{19,28}.

1.4.4 Sinais e Sintomas

O início a AR, geralmente é insidioso, começando com sintomas sistêmicos e articulares, que inicialmente, incluem fadiga generalizada à tarde e mal-estar, anorexia, fraqueza geral e os sintomas articulares incluem dor, edema e rigidez. Os sintomas articulares são simétricos, quase sempre a rigidez dura > 60 minutos após se levantar pela manhã, mas pode ocorrer após qualquer inatividade prolongada (chamada gelificação)³⁰. Todas as articulações envolvidas ficam sensíveis, com eritema, hipertermia, edema e limitação dos movimentos. Todas as principais articulações que são envolvidas, incluem:

- Dos MMSS: Punho e articulações metacarpofalângicas do indicador e dedo médio (inclusive são as mais envolvidas);
- Articulações interfalângicas proximais; Articulação metatarsfalângica;
- Ombros; Cotovelos;
- Dos MMII: Quadril; Joelhos e Tornozelos.

Entretanto, praticamente qualquer articulação, exceto as articulações interfalângicas distais (IFDs), podem estar envolvidas. O envolvimento da parte lombar da coluna não é característico da artrite reumatoide, mas a inflamação da parte cervical pode resultar em instabilidade, que pode se tornar uma emergência ³⁰. As manifestações iniciais também podem incluir:

- Monoartrite no joelho, no punho, no ombro ou no tornozelo;
- Apresentação semelhante à da polimialgia reumática, predominantemente com envolvimento da cintura escapular e do quadril, sobretudo em pacientes idosos;
- Reumatismo palindrômico, caracterizado por crises recorrentes de dor articular e tendínea com edema;
- Edema articular sem lesão articular crônica;
- Artrite reumatoide robusta com sinovite proliferativa e dor mínima ³⁰.

A AR resulta em algumas deformidades fixas, particularmente as contraturas em

flexão, podem evoluir rapidamente; o desvio ulnar dos quirodáctilos com deslizamento dos tendões extensores das articulações metacarpofalângicas é típico, assim como as deformidades em pescoço de cisne, é caracterizada por uma extensão na articulação interfalângica proximal e uma flexão na articulação interfalângica distal, e deformidades em botoeira que é caracterizada por flexão na articulação interfalângica proximal e hiperextensão da articulação interfalângica distal. Também pode haver instabilidade articular decorrente do estiramento da cápsula articular e sinovite das articulações metacarpofalângicas com desvio ulnar dos dedos ³⁰. Cistos poplíteos (Baker) podem se desenvolver, produzindo edema e sensibilidade na panturrilha, sugestiva de trombose venosa profunda e o envolvimento da parte cervical da coluna é comum na doença ativa de longa duração e geralmente se manifesta como dor e rigidez, às vezes com dor radicular ou características de mielopatia, com hiperreflexia e cefaleia occipital ^{30,31}.

Existem ainda algumas Manifestações Extra articulares, (ExRA) como: os nódulos reumatóides que geralmente não são um sinal inicial, mas são desenvolvidos em até 30% dos indivíduos com AR, comumente em locais de pressão e irritação crônicas (p. ex., superfície extensora do antebraço, articulações metacarpofalângicas e região plantar, nos pés) ^{30,31}. Dentre as manifestações (ExRA), incluem: vasculite, causando úlceras nas pernas, isquemia digital ou mononeuropatia múltipla (mononeurite múltipla), neuropatia, pericardite, pleurite, manifestações oftalmológicas miocardite, linfadenopatia, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren, escleromalácia e episclerite ^{31,32,33}. A mielopatia cervical está entre as manifestações (ExRA) e pode contribuir para a associação entre incapacidade, mesmo havendo poucos relatos dessa associação ^{17,18}.

Sabe-se que indivíduos com AR, têm maior risco de desenvolver doença coronariana, doença óssea metabólica, como osteopenia e osteoporose e vários tipos de câncer, isso pode estar relacionado com processos inflamatórios sistêmicos não controlados subjacentes, em especial, a mortalidade devido a doença cardiovascular em indivíduos com AR é um dado preocupante ³¹. Portanto a AR pode se manifestar de forma bastante variável, desde manifestações mais brandas, de menor duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva ³³.

1.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da AR depende da associação de uma série de sintomas e sinais

clínicos, achados laboratoriais e radiográficos, por isso o diagnóstico precoce dos indivíduos com AR, compreende o prazo crítico das primeiras 12 semanas de manifestações, definidas como a “AR muito inicial” ou muito precoce (VERA – do inglês, very early rheumatoid arthritis). Deste período em diante até antes de 12 meses de sintomas articulares, são classificados como “AR inicial tardia” (LERA – do inglês late early rheumatoid arthritis). Sendo feito o diagnóstico precocemente, pode alterar o curso da AR, e seu prognóstico, em relação as suas fases mais tardias. Os marcadores clínicos, sorológicos ou genéticos, auxiliam neste diagnóstico. Os indivíduos com Ar tardia, delongam cerca de 17 a 19 meses entre a primeira consulta com o reumatologista e o uso de uma DMCD (drogas modificadoras do curso da doença), que resulta em agravante no dano articular, mas a educação, número de articulações edemaciadas, idade e ocupação podem ser determinantes para que isso ocorra ³⁰.

Outros fatores como a presença de autoanticorpos como FR (fator Reumatoide) sérico; anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) elevação de provas de atividade inflamatória; velocidade de hemossedimentação (velocidade de hemossedimentação) (VHS) > 28 mm e proteína C-reativa (PCR) com média 10 mg/ L, e a Radiografia contribuem no diagnóstico da AR ^{30,33}.

Por ser um diagnóstico muito difícil, para nortear com segurança o diagnóstico clínico, em 2010, houve a necessidade de se implementar novos critérios classificatórios de AR, pelo Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology), (ACR) em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) ^{30,33,34}. Para essa classificação um indivíduo com AR, precisa preencher quatro ou mais critérios, que incluem: 1. Rigidez matinal em torno das articulações de pelo menos 1 hora; 2 Inchaço dos tecidos de três ou mais articulações; pelo menos uma articulação edemaciada, caracterizada clinicamente como sinovite clínica, e essa sinovite não pode ser explicada por outra doença, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite psoriática ou gota; 3. Inchaço das articulações interfalangianas proximais, as articulações do metacarpo ou punho; 4. Artrite simétrica; 5. Nódulos subcutâneos; 6. Um teste positivo para fator reumatóide (FR); 7. Radiográfica de erosões ou osteopenia periarticular na mão ou no punho. Havendo ainda, dúvidas quanto ao diagnóstico, é necessária a consulta com reumatologista ^{33,34}. Esses novos critérios têm como base um sistema de graduação de sintomas de acordo com a Tabela (1) a seguir (1): Quando o resultado da soma dos itens de 1 a 4 é igual ou superior a 6, os achados correspondem à AR definida. Embora

pacientes com somatório inferior a 6 não sejam considerados com AR, os mesmos podem ser retestados e os critérios, completados de maneira cumulativa no decorrer do tempo ^{34,35}.

Tabela 1 - Critérios classificatórios para AR (ACR e EULAR 2010)

Acometimento articular	Escore	Sorologia	Escore	Duração dos Sintomas	Escore	Provas de atividades Inflamatórias	Escore
1 grande articulação	0	FR negativo	0	<6 semanas	0	PCR normal e VHS anormal	0
2-10 grandes articulações	1	FR positivo em baixos títulos	2	>6 semanas	1	PCR anormal ou VHS anormal	1
1-3 pequenas articulações	2	FR positivo em altos títulos	3				
4-10 articulações pequenas	3						
>10 articulações (ao menos uma pequena)	5						

FONTE: Adaptado de 33

Outros fatores como a presença de autoanticorpos como FR (fator Reumatoide) sérico; anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) elevação de provas de atividade inflamatória; velocidade de hemossedimentação (velocidade de hemossedimentação) (VHS) > 28 mm e proteína C-reativa (PCR) com média 10 mg/ L contribuem no diagnóstico da AR ^{30,33}. OS exames de imagens como a Radiografia, a US (Ultrassom computadorizada) e a RM, (ressonância magnética), A RM principalmente evidencia as alterações tanto de tecidos moles quanto de cartilagem e de ossos, todos esses são de grande utilidade para o diagnóstico da AR ³³.

1.4.6 Tratamento Da AR

A importância do tratamento imediato e direcionado da AR é enfatizada pelo fato de que 80% dos pacientes insuficientemente tratados terão articulações desalinhadas e 40% dos pacientes serão incapazes de trabalhar dentro de 10 anos após o início da doença ^{34,35}. É importante avaliar a progressão estrutural da doença. O tratamento da artrite reumatóide deve prevenir ou interromper as alterações estruturais e, assim, minimizar ou reverter a incapacidade física ^{36,37}

1.4.7 Tratamento Farmacológico

Atualmente, as classes de medicamentos mais utilizados no tratamento de AR, incluem os anti-inflamatórios não esteroides, (AINEs) ^{38,39}, por exemplo, aspirina, diclofenaco ou ibuprofeno efetivamente reduzem a dor e o inchaço e melhoram a função articular, mas não modificam o curso da AR pois não previnem danos articulares adicionais ¹⁶. Os glicocorticoides são amplamente utilizados por serem fármacos atuantes como imunossupressores, anti-inflamatórios e destinam-se ao controle da dor e do processo inflamatório articular, como exemplos temos a hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona ^{40,41}. Os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD), que compreendem principalmente as três substâncias mais utilizadas: metotrexato, hidrocloroquina e sulfadiazina, são drogas que visam a inflamação reumatoide, assim, previnem mais danos nas articulações, melhoram a função física e inibem a progressão do dano articular estrutural ^{42,43}. O acompanhamento regular deve ser realizado, tanto para avaliar a eficácia terapêutica como a toxicidade dos fármacos, utilizando-se marcadores inflamatórios e outros componentes-chaves da atividade da doença ⁴³.

A verificação regular de comorbidades deve ser feita, incluindo hipertensão, doenças isquêmicas do coração, osteoporose e depressão ⁴⁴. A opinião cirúrgica deve ser procurada no início se o indivíduo não responder ao tratamento não cirúrgico, não se deve aguardar comprometimento de várias articulações para então definir intervenção cirúrgica. Testes de avaliação de qualidade de vida são altamente recomendáveis para avaliação da indicação cirúrgica dos indivíduos com AR ⁴⁵.

A terapia psicológica, que incorpora as estratégias de enfrentamento, a terapia de relaxamento, a educação sobre a doença e tratamentos, além de habilidades de gerenciamento de estresse, reduz a dor e melhora a funcionalidade deste indivíduo com AR ⁴².

1.5 Tratamento Fisioterapêutico para a AR

A Fisioterapia, é um tratamento indicado para indivíduos com AR, pois devido ao processo inflamatório crônico e degenerativo da AR, que resulta em destruição das estruturas cápsulo-ligamentares; lesões articulares; destruições ósseas; do tecido conjuntivo; atrofia muscular; desequilíbrio de grupos musculares; conseqüentemente, ocasiona dor, edema e deformidades de membros inferiores, diminuindo assim a capacidade física e habilidade funcional além dos fatores psicológicos dos indivíduos com AR. Portanto o controle postural e o equilíbrio são prejudicados, assim como as Atividades de Vida Diárias (AVD's), ex: caminhar, subir e descer escadas, o que afeta o padrão de marcha e isso pode se tornar um grande fator de risco para quedas ⁴⁶. Encontram-se na literatura uma grande variedade de recursos fisioterapêuticos adequados para tratamento de indivíduos com AR. Esses exercícios auxiliam e aumentam a capacidade física, (força muscular, a aptidão cardiorrespiratória) e a capacidade funcional, (exercícios aeróbicos e de fortalecimento) ^{47,48}.

Dentre os tratamentos fisioterapêuticos encontram-se: os agentes físicos como a Termoterapia (calor, úmido, gelo, parafina); a Eletroterapia (como exemplo, o ultrassom, a estimulação elétrica transcutânea, TENS, e o laser); também a cinesioterapia; a hidroterapia; as terapias manuais (mobilização articular e massagem); as orientações gerais, dentre outras ^{55,56}

1.5.1 Termoterapia Na AR

A termoterapia é uma modalidade comumente usada no tratamento da ar AR. As modalidades de termoterapia incluem fomentações superficiais de calor úmido (bolsas quentes) em diferentes temperaturas; e a crioterapia ⁵⁵ (bolsas de gelo); banhos de parafina ⁶⁸. A termoterapia tem efeitos sobre a dor, espasmos musculares, circulação e inflamação, além disso, pode ser aplicado pelos pacientes em sua própria casa, conforme

necessidade 55. Apesar do uso generalizado de calor e frio por pacientes com AR para o controle da dor, esta aplicação clínica baseia-se exclusivamente em evidências empíricas. Na verdade, a eficácia da aplicação de calor ou frio (ou seja, crioterapia) em relação a um placebo, a terapias alternativas ou mesmo o seu papel como adjuvante permanece obscura.^{68,69}. No entanto os pacientes preferem a termoterapia a nenhuma terapia, que pode ser usada como terapia paliativa.⁶⁸.

1.5.2 Eletroterapia na AR

As modalidades eletroterapêuticas têm sido utilizados principalmente para reduzir a dor, a efusão e a rigidez na AR como por exemplo, utilização da estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS)⁵⁸. Pois contribui indiretamente para o aumento da ADM, força muscular, mobilidade, capacidade de marcha, estado funcional e aptidão física. Assim, a eletroterapia é uma intervenção promissoras, especialmente para poliartrites inflamatórias como a AR, que podem apresentar sintomas inflamatórios subagudos e crônicos dependendo do estágio da doença (por exemplo, estágio crônico >1 ano).^{69,71}

A Eletroterapia apresentam diversas vantagens pois são intervenções não invasivas com poucos efeitos colaterais adversos e contraindicações: Administração rápida e convenientes para ambientes comunitários; são portáteis (por exemplo, os dispositivos de eletroterapia para estimulação elétrica nervosa transcutânea [TENS]⁶⁹ foram observados para o alívio da dor em repouso para TENS tipo acupuntura (baixa frequência combinada com alta intensidade) em comparação com placebo⁷⁰. O TENS tem efeitos na força muscular e na resistência do primeiro músculo interósseo dorsal e também apresenta efeito benéfico na força de preensão e na resistência à fadiga em pacientes com AR com atrofia muscular da mão⁷¹.

1.5.3 Ultrassom (US) na AR

Dentro da Eletroterapia o Ultrassom US também é indicado no tratamento da AR. Por ser uma modalidade de energia sonora longitudinal, de penetração profunda, que, ao ser transmitida aos tecidos biológicos é capaz de produzir alterações celulares por efeitos mecânicos⁷². Na literatura encontramos a eficácia do US, onde concluíram que o UST foi capaz de diminuir a rigidez matinal e reduzir o número de articulações com edema e

dor sem efeitos colaterais nocivos. ^{71,72}

1.5.4 Laserterapia na AR

Outra modalidade terapêutica muito utilizada é a Laserterapia, que demonstra ser um recurso terapêutico eficaz em pacientes com AR, apresentando bons resultados quanto ao alívio da dor e rigidez matinal, quando aplicada por duas a três vezes por semana, durante quatro semanas ^{59/69}

Dentre todos estes recursos de tratamentos conservadores, utilizados no controle do quadro algico e modulação dos eventos inflamatórios, está o laser de baixa intensidade (LBI). A interação resulta no aumento do metabolismo, levando à transdução do sinal para outras regiões celulares favorecendo o reparo tecidual. O uso do recurso físico pode ser associado a outras terapias já estabelecidas para o controle inflamatório da doença ^{52,69}.

1.5.5 Cinesioterapia na AR

Estudos demonstram que os exercícios fisioterapêuticos, mais especificamente a Cinesioterapia associados ou não a outras técnicas, mencionadas acima tem um ótimo custo-benefício e devolvem a qualidade de vida aos indivíduos com AR, como por exemplo a melhora da função das mãos e a melhora do quadro algico, contribuindo para o não agravamento da AR ^{51,56}. Simples exercícios fisioterapêuticos para as mãos de pacientes com AR proporcionam melhora significativa da força manual dos flexores e de extensores e da função da mão, mesmo com apenas 6 semanas de tratamento ⁵³.

Achados ainda demonstram que, o treino de força de alta intensidade em pacientes com AR, com diferentes níveis da doença e dano articular, apresentou um efeito significativo na força muscular, e levou a melhorias na dor e função muscular ⁴⁸. Em relação ao exercício dinâmico, um estudo demonstrou uma redução da dor, melhora os resultados funcionais e bem-estar de indivíduos com AR ⁶⁰.

1.5.6 Terapias Manuais na AR

As terapias Manuais podem ser analisadas como benéfica a tais pacientes, já que

se refere a uma forma de tratamento que faz uso de técnicas de manipulação, mobilização, bem como algumas técnicas em tecidos moles como, por exemplo, músculos, fáscia e ligamentos. No entanto devem ser evitadas as manipulações e as técnicas de mobilização articular que provocam dor ao paciente, sendo realizadas de forma suave, rítmica e com movimentos repetitivos, proporcionando relaxamento dos tecidos moles ⁶⁷.

Simples exercícios fisioterapêuticos para as mãos de pacientes com AR proporcionam melhora significativa da força manual dos flexores e de extensores e da função da mão, mesmo com apenas 6 semanas de tratamento ⁵³.

1.5.7 A Hidroterapia Na AR

Há indícios que a Fisioterapia Aquática, ou seja, a Hidroterapia, também é indicada para o tratamento de indivíduos com AR, pois ela funciona como analgesia, reduzindo a inflamação, conseqüentemente as dores e assim proporcionando alívio nas articulações ⁴⁹. Segundo alguns estudos, a água quente promove alívio da dor, induz ao relaxamento muscular e promove um exercício mais eficaz ^{54,61}. Assim promovendo melhora da qualidade de vida, da força muscular e do condicionamento aeróbico ⁶². Com a imersão, obtêm-se diminuição do edema, melhora do retorno venoso, indução da bradicardia e centralização do fluxo sanguíneo periférico ⁶³. Diante dos estudos mencionados, observa-se que são inúmeros os objetivos do exercício aquático nos pacientes com diagnóstico de AR ^{61,63}.

Considerando que o processo degenerativo natural da AR, que se agrava ainda mais com o repouso, a indicação da Fisioterapia na AR com a prática de atividade física orientada de forma individualizada, é de fundamental importância para esses pacientes. O condicionamento físico realizado por atividades aeróbicas, exercícios resistidos, alongamento e de relaxamento, promove a melhora da força muscular e do bem-estar, potencializando a funcionalidade do indivíduo com AR. ^{45,47,64-66}

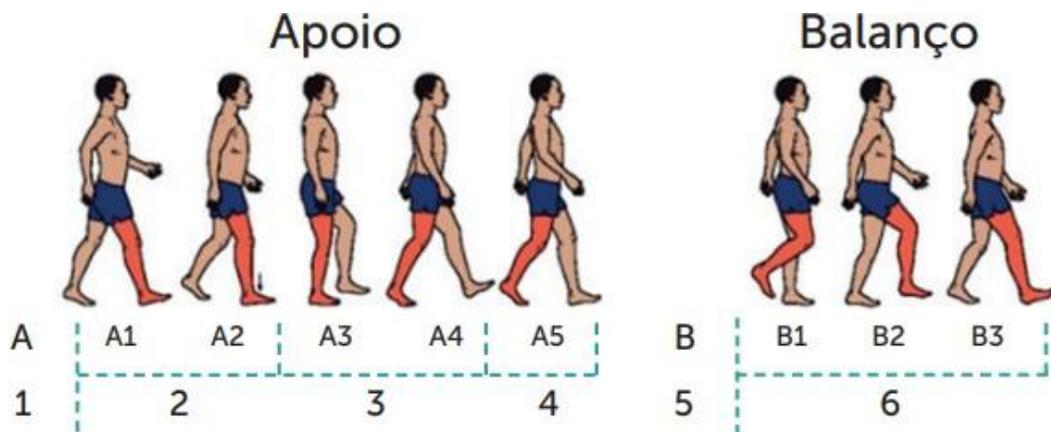
1.5.8 A Análise De Marcha

A A.M., (Análise de Marcha), têm sido fundamental no auxílio do tratamento fisioterapêutico, de patologias que envolvem o aparelho locomotor, em especial da A.R.

Assim a A.M., permite extrair a velocidade, (cronometrando-se o tempo para percorrer uma distância conhecida) e cadência (contando quantos passos são dados em uma unidade de tempo)⁵⁰. A Fisioterapia e a Pesquisa Clínica, têm se beneficiado muito com a aplicação da Análise da Marcha (A.M.), pois compreende e diferencia os mecanismos envolvidos na marcha normal e na marcha em condições patológicas visando a repercussões de uma patologia sobre a marcha. Para que uma A.M., deve-se conhecer bem as diferentes estruturas dos pés e os mecanismos envolvidos na marcha humana.^{50,73}

O ciclo da marcha ou passada é classificada por um ciclo, que corresponde ao período entre o toque de calcâneo de um pé, o início do ciclo (0%) ,e o próximo toque de calcâneo do outro pé que finaliza o ciclo (100%). Assim, uma passada contém dois passos. O ciclo de marcha é dividido em 2 fases: 1º: Fase de Apoio: contato inicial; resposta de carga; apoio médio; apoio terminal; desprendimento. 2º: Fase de balanço: balanço inicial; balanço médio; balanço final. Cada fase da marcha possui suas próprias subdivisões, as quais podem ser verificadas na figura a seguir (FIG.5) ^{50,73,74}.

Figura 5- O ciclo e fases da marcha humana

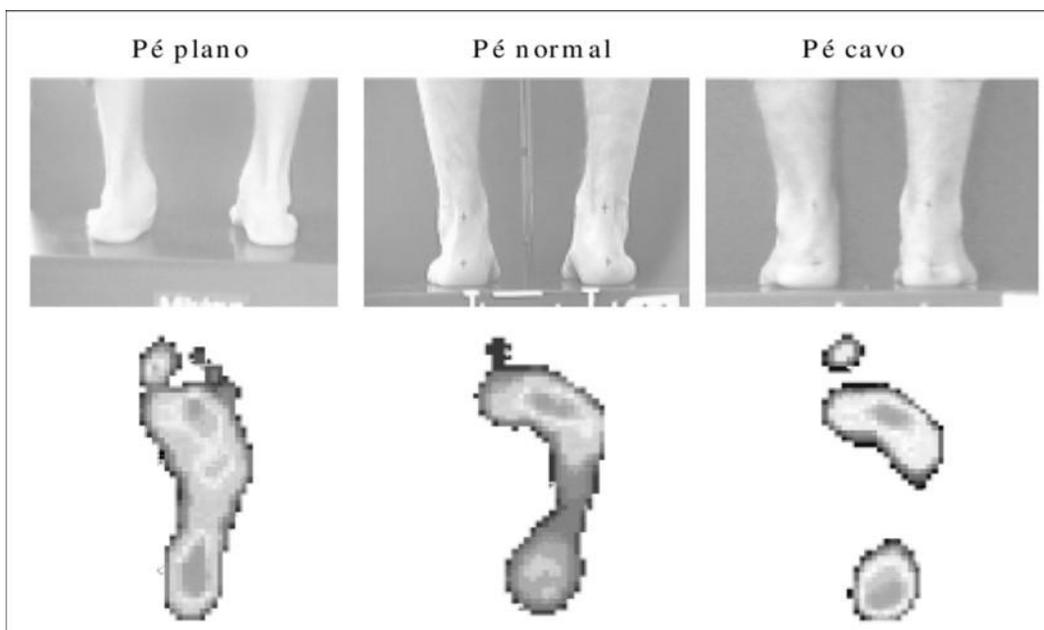


Fonte: *Adaptado - Marcha humana e movimentos no meio fluido/ Cinesiologia e Biomecânica. (n.d.). (2018, p.146)*

Legenda: A - Fase de apoio: A1 - contato inicial; A2 - resposta à carga; A3 - apoiomédio; A4 - apoio final; A5 - pré-balanço. B - Fase de balanço: B1 - balanço inicial; B2 - balanço médio; B3 - balanço final. 1 - Tarefa funcional; 2 - Aceitação do peso; 3 - Apoio Simples; 4 - Avanço do Membro; 5 - Tarefa Funcional; 6 - Avanço do membro.

No conhecimento sobre a marcha, deve-se levar em consideração que existem 3 tipos de classificação para os pés, que são: pés normais, pés planos e pés cavos, conforme mostra a (Fig. 6) ⁷⁴.

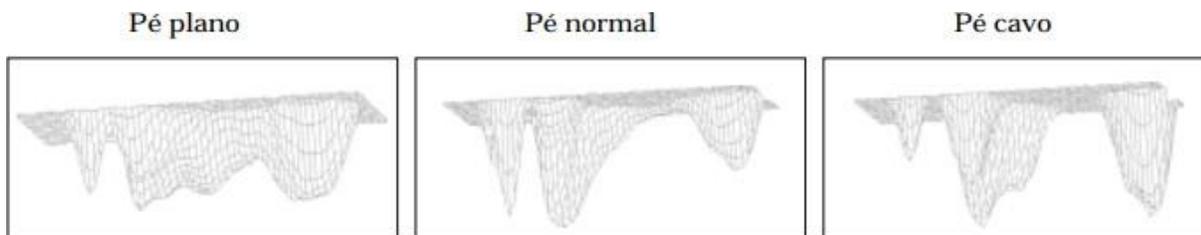
Figura 6 - Classificação de diferentes tipos de pés



Fonte:74

Segundo um estudo, foi observado que há diferentes picos de pressão para o caminhar normal nos três diferentes tipos de pés. Nos pés planos e normais, durante o caminhar ocorrem pressões, na região do meio do pé (arco plantar), enquanto que, nos pés cavos, não ocorrem pressões nessa região. No pé cavo observou-se pressões elevadas no calcanhar e na parte anterior, geralmente mais lateralizado. Nos pés planos, as pressões localizadas na região do meio do pé são mais elevadas, e com área de contato maior, comparadas com os pés normais, conforme demonstrado na Fig.7.⁷⁴

Figura 7 - Picos de pressão para o caminhar normal nos três diferentes tipos de pés.



Fonte:74

A marcha humana envolve uma série de acontecimentos velozes e intrincados. É complexo, mas através da observação clínica, podemos avaliar esses fenômenos e determinar o seu nível de desvio da normalidade. Em alguns estudos, a A.M., demonstraram que a progressão dos sintomas da A.R. está relacionada com a duração e gravidade da doença, com muitas articulações do pé afetadas, promovendo dores, o desalinhamento, devido a subluxação; a diminuição da amplitude de movimento; a rigidez e aumento do estresse mecânico, isso influencia diretamente no padrão da marcha ^{50,77}.

Ainda em relação aos membros inferiores, há um aumento da pressão plantar devido a dores nos pés e diminuição capacidade funcional, que pode ter um efeito negativo na qualidade de vida do indivíduo com A.R., proporcionando o aumento do risco de quedas e a instabilidade ao caminhar. ^{76,77}

2 JUSTIFICATIVA

A Artrite Reumatoide AR, é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza por poliartrite periférica e pode levar a deformidades, destruição articulares e incapacidade funcional, conseqüentemente a disfunções de marcha do indivíduo com AR. Recentemente os retrovírus endógenos humanos HERVs, foram sugestivamente cotados como possíveis agentes etiológicos, juntamente com uma predisposição genética acertada com gatilhos ambientais (agentes virais e bacterianos). Em especial os HERVs que fazem parte da família HERV-K e HERV-W.

Portanto um entendimento mais profundo sobre a influência de HERV-K e W na AR, ajudará a compreender as possíveis alterações e os desvios nos parâmetros de marcha em indivíduos com AR. A saber se essa elevação dos níveis de expressão de HERV-K e W, estão mesmo associados diretamente a uma piora clínica funcional contribuindo para uma marcha deficitária e anormal.

Ou seja, se quanto maior for a expressão de HERVs, se maior será o processo inflamatório devido a resposta autoimune, que conseqüentemente causará um processo degenerativo mais agressivo no indivíduo afetado, resultando assim em deformidades e incapacidade funcional.

Ao mesmo tempo, estes resultados poderão contribuir nas intervenções terapêuticas já existentes como a fisioterapia. Além disso, influenciará no desenvolvimento de tecnologias em que haja uma possível manipulação de expressão de HERVs, onde a desregulação dos HERVs estará implicada, detectando precocemente e assim intervir com este tipo de tratamento, amenizando as sequelas que a AR traz em seu prognóstico, no qual contribuirá para uma qualidade de vida melhor para os indivíduos com AR.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil de expressão de Retrovírus Endógenos Humanos da família K e W e dos parâmetros de marcha em indivíduos com Artrite Reumatoide.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os parâmetros de marcha em indivíduos com AR
- Identificar possíveis alterações no padrão de marcha características de indivíduos com AR
- Analisar os níveis de expressão de HERV K e W em indivíduos com AR em comparação com indivíduos saudáveis
- Avaliar os níveis de expressão entre as famílias de HERV.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal do tipo caso controle, sob a aprovação do CEP UNISA sob a aprovação do CEP UNISA 5.046.978 (Anexo 1).

4.1 Pacientes

Para este estudo foram recrutados indivíduos com diagnóstico de AR e que são acompanhados no Ambulatório de Reumatologia da Universidade Santo Amaro (UNISA) em São Paulo.

Para o compor o GRUPO ARTRITE REUMATOIDE – GAR, foram incluídos nesse estudo, 22 indivíduos com laudo confirmatório para AR, que leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Além disso, só foram incluídos indivíduos que deambulam, entre 18 e 85 anos, que não apresentaram outras manifestações clínicas de doenças autoimunes.

Para o GRUPO CONTROLE – GC, foram incluídos 10 indivíduos saudáveis sem diagnóstico de AR, sem histórico de doenças autoimune na família e maiores de 18 anos. Foram excluídos desse grupo, indivíduos que apresentaram quaisquer outras doenças que desfavoreçam a deambulação.

Os pacientes incluídos em ambos os grupos foi por uma amostragem de conveniência. Além disso, foram coletados dados sociodemográficos de cada indivíduo. Ao todo foram incluídos no estudo 32 indivíduos, sendo 22 indivíduos do grupo Artrite Reumatoide (GAR) e 10 indivíduos do grupo controle (GC).

4.2 Logística Laboratorial

4.2.1 Análise De Expressão De HERVs

Para a análise de expressão de HERVs, os leucócitos de todos os indivíduos, tanto do GAR (N=22) e do GC (N=10), foram processados e submetido à análise por PCR em Tempo Real para investigação da expressão de HERV-K e HERV-W por quantificação relativa pelo método de $-2\Delta\Delta C_t$, toda as etapas laboratoriais foram realizadas no URC na Universidade Santo Amaro- UNISA (campus 1).

De cada paciente foram coletadas 2 amostras de sangue (uma em tubo EDTA e uma em tubo seco). Amostras foram encaminhadas para o laboratório de pesquisa da Universidade Santo Amaro (UNISA). O tubo com EDTA foi centrifugado a 1500 x g para separação das três fases sanguíneas. Em seguida o *buffy coat* (300 μ L) foi coletado para tratamento com *buffer* de lise de eritrócitos (*Buffer EL*, Qiagen), seguindo instruções do fabricante. Os *pellets* de PBMC foram armazenados em freezer -80°C até o momento de sua utilização. Para as amostras do tubo seco, as amostras foram centrifugadas em 1500 x g para separação do soro, o qual foi aliqotado e armazenado em freezer -20°C até o momento de sua utilização.

4.2.2 Obtenção e purificação do RNA

As amostras foram submetidas a extração de RNA pelo método de Trizol (Thermo). Brevemente, aproximadamente 1000 μ L de Trizol foram adicionados ao *pellet* de cada amostra a qual foi homogeneizada até a completa rompimento das células. Em seguida foi adicionado 200 μ l de clorofórmio a mistura. Para que fosse possível quebra/separação das fases após essa etapa, então as amostras foram centrifugadas a 15000 rpm a 15 minutos. Em seguida, toda a fase aquosa (600 μ l) foi separada em novo tubo. A etapa de precipitação foi iniciada com auxílio de isopropanol (500 μ l), e uma nova centrifugação a 15000 rpms a 15 minutos. O *pellet* foi lavado com etanol a 70%, uma centrifugação foi realizada a 15000 rpms a 10 minutos. O *pellet* de RNA foi secado a

temperatura ambiente 15 minutos. E o RNA foi resuspendido em 40µl de H₂O *nuclease free*. Todas as etapas da extração foram realizadas a 4°C.

Após a extração o DNA genômico foi removido com auxílio do *kit Turbo DNA-free* (Thermo), seguindo instruções do fabricante, em seguida a confirmação da ausência de DNA genômico contaminante foi realizada por PCR em Tempo Real através com genes complementares ao gene endógeno GAPDH, conforme descrito anteriormente.³⁴

4.2.3 Detecção e nível de expressão dos HERVS

O PCR em Tempo Real foi realizado baseado na plataforma *Sybr Green* com primers complementares ao gene do envelope de HERV-W³⁷ e ao gene pol do HERV-K³⁸ que amplifica um total de 10 subfamílias do HERV-K, e como gene endógeno utilizaremos o primers complementares ao gene endógeno de GAPDH. Os primers a serem utilizados estão descritos na tabela 2:

Tabela 2 - Primers que foram utilizados em ensaios de PCR em tempo real

GENE/ALVO	FORWARD (PRIMER SENSO)	REVERSE (PRIMER ANTISENSE)
HERV-W- ENV	CCAATGCATCAGGTGGGTAAC	GAGGTACCACAGACAAAAAATATTCCT
HERV-K- GAG	TCCCCTTGGAATACTCCTGTTTT	CATTCCTTGTGGTAAACTTTCCA
GAPDH	ACCCACTCCTCCACCTTTGAC	TGTTGCTGTAGCCAAATTCGTT

As condições de ciclagem para detecção dos HERVs se iniciaram com o cDNA, devido ao *kit One-step* (Sigma), com 44°C a 30 minutos e 94°C a 2 minutos. Seguido de 40 ciclos de 95°C por 15s, 50°C por 1 minuto e 60°C por 1 minuto. Para a ciclagem do GAPDH utilizamos os seguintes parâmetros: 50°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos, seguido de 40 ciclos de 95°C por 15s 60°C por 1 minuto. uma etapa final para obter a Temperatura de *Melting*. A atividade transcricional dos HERVs, foi avaliada de forma qualitativa (ausência ou presença) e de forma quantitativa (nível de expressão), através de quantificação relativa dos HERVs com relação ao GAPDH do grupo com AR e a

relação dos HERVs com o GAPDH do grupo controle, esses dados foram expressos através do método de $-2\Delta\Delta Ct$.³⁹

Tabela 3 - Volume dos reagentes utilizados nas reações de PCR

Reagentes	Concentração	Volume
M-MLV REVERSE TRANSCRIPTASE	1U	0,125 μ L
SYBR GREEN TAQ READY MIX FOR QUANTITATIVE	1x	12,5 μ L
REFERENCE DYE FOR QUANTITATIVE 100X SOLUTION	1x	0,25 μ L
MAGNESIUM CLORIDE SOLUTION	3MM	1 μ L
ÁGUA ULTRAPURA		6,2 μ L
PRIMER FORD	3.2PMOL	1 μ L
PRIMER REVERSE	3.2PMOL	1 μ L
AMOSTRA (RNA)	150NG	3 μ L
VOLUME TOTAL		25 μ L

A descrição do volume e das concentrações estão descritos na tabela 3.

4.3 Análise da Marcha

Para análise da Marcha, foram quantificados e qualificados dados já mensurados da avaliação de marcha de indivíduos com Artrite Reumatoide (N=22), GAR e indivíduos saudáveis, grupo controle GC (N=10). Que englobou a utilização da

passarela de 20 metros com cadência auto-selecionada; Frequência de amostragem de 100 Hz; com Média de coleta: 6 passos de cada lado do pé (D e E) totalizando 12 passos e Plataforma de pressão localizada no centro da passarela, juntamente com variáveis como: pico pressão, força máxima, área de contato e tempo de contato com percepção da oscilação corporal e avaliação de 4 regiões do pé (Antepé; Mediopé; Retropé medial e lateral). LOCAL: LABIREM, na Universidade Santo Amaro- UNISA (campus 1).

4.3.1 Avaliação Biomecânica do Equilíbrio Estático

Para mensuração desta análise foi feita a avaliação biomecânica do equilíbrio estático, onde foi utilizada a plataforma de pressão (Loran®, Itália), com a paciente posicionada em apoio bipodal e unipodal, com os olhos abertos e fechados, durante a permanência na postura estática quieta por 10 segundos consecutivos.

Figura 8 - Plataforma de pressão (Loran®, Itália)



Fonte:82

A captação dos dados é feita por uma plataforma composta por sensores que detectam: a postura do indivíduo em posição ortostática (em pé); o equilíbrio postural; as compensações posturais; a distribuição do peso corporal e dos picos de pressão nos pés; o tipo de pé (normal, cavo ou neutro); o tipo de pisada: neutra, pronada (para dentro) ou supinada (para fora); as alterações na marcha; alterações nos pés, joelhos (valgo ou

varo) quadril e coluna; além de problemas passíveis de correção por meio da utilização das palmilhas posturais.

4.3.2 Avaliação Biomecânica da distribuição da pressão plantar durante a Marcha

Para a avaliação biomecânica da distribuição da pressão plantar durante a marcha, foi utilizada a mesma plataforma de pressão (Loran®, Itália). Faz parte do equipamento, sensores resistivos de sensores de pressão, distribuídos homogeneamente. A plataforma foi conectada a um notebook de mesa para transmissão dos dados que foram coletados à uma frequência 100Hz. Os indivíduos deste estudo realizaram a marcha em uma cadência pré-estabelecida.

4.4 Análise Estatística

O número de amostra foi coletado por conveniência. Estes dados foram correlacionados, estratificados e avaliados por meio de estatística quantitativa e qualitativa. Os dados coletados foram inseridos em banco de dados construído no programa GraphPad Prism versão 10(La Jolla, California) e avaliados por meio de estatística descritiva com cálculos percentuais, frequências e médias assim como a elaboração dos gráficos. Variáveis quantitativas com médias e desvio-padrão foram avaliadas pelo teste de análise de variância e o nível de significância adotado para $p < 0,05$.

Foram obtidos dados descritivos e, para a comparação das pontuações entre os diferentes grupos, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos de acordo com a distribuição normal dos dados. Os testes utilizados foram os seguintes: O teste de normalidade foi efetuado pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para analisar a expressão de HERV entre os grupos, e o teste do coeficiente de Pearson para a análise de correlação.

5.RESULTADOS

5.1 Dados demográficos dos indivíduos incluídos no estudo

Foram entrevistados e incluídos neste estudo, 32 indivíduos, sendo 22 grupos artrite reumatoide (GAR) e 10 no grupo controle (GC). Os dados demográficos dos indivíduos incluídos no estudo estão demonstrados na tabela abaixo. (tabela 4)

Tabela 4 - Dados demográficos dos indivíduos incluídos no estudo

Variáveis	GAR (22)	GC (10)
GÊNERO F/M %	20/02 (91% - 9%)	09/01 (90% - 10%)
IDADE (MÉDIA +/- DP)	61,4 ± 10,7	49,7 ± 6,72
IDADE	34-84	38-62
ETNIA (N) %	NEGRAS (6/27%) PARDAS (8/36%) BRANCAS (8/36%)	NEGRAS (1/10%) PARDAS (2/20%) BRANCAS (6/60%) ORIENTAL (1/10%)

F/M: Feminino/Masculino; DP: Desvio-padrão; AR: Artrite Reumatóide; GC: Grupo controle.

Dentre os indivíduos do GAR, eram 20 mulheres e 2 eram homens, correspondendo a 91% e 9% respectivamente, com idade média de 61,4 anos, a variação está entre 34 e 84 anos de idade, dentre os indivíduos do GC, eram 9 mulheres e 1 era homem, correspondendo a 90% e 10% respectivamente, com idade média de 49,7 anos, a variação está entre 38 e 62 anos de idade. Em relação a característica étnica dos participantes, do GAR, oito se autodeclararam brancos, seis negros e oito pardos, correspondendo a 36%, 27% e 36%, respectivamente. Em relação a característica étnica

dos participantes do GC, seis se autodeclararam brancos, um negro, dois pardos e um oriental correspondendo a 60%,10%, 20% e 10% respectivamente.

5.2 Características clínicas dos indivíduos incluídos no estudo

As características clínicas dos indivíduos deste estudo foram descritas conforme tabela abaixo. (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados clínicos dos indivíduos incluídos no estudo

Variáveis	GAR	GC
QUANTO ANOS DE DOENÇA (AR)=	5 ANOS = NI TD (22,7%)	NÃO SE APLICA
TEMPO DE DOENÇA (TD) %	2 ANOS = 0-5 TD (9,0%) 4 ANOS = 6-10 TD (18,1%) 3 ANOS = 11-20 TD (13,6%) 5 ANOS = 21-25 TD (22,7%) 3 ANOS = 26-30 TD	
MEDICAMENTOS RELACIONADOS A AR (N/%)	SIM (20/90,9%) NÃO (2/9,0%) NI (2/1%) UPADACITINIBE; CODEINA; SULFATO; ENDOFOLIN; GOLUNUMABE; SILIZOMABE; DICLOFENACO; HIDROXICLOROQUINA (1/4,5%) ACIDO FÓLICO; CITRATO DE TOFACITINIBE; GABAPENTINA (2/9,0%) ADALIMUNABE; APATACEPTI (3/13,6%) TOCILIZUMABE (4/18,1%) METOTREXANO (8/36,3%) PREDINISONA (11/50%)	NÃO SE APLICA
POSSUÍ OUTRA DOENÇA (N/%)	NÃO (12/54,5%) DIABETES; ANSIEDADE; DEPRESSÃO (1/4,5%) DISLIPIDEMIA (2/9,0%) HIPERTENSÃO (8/36,3%)	SIM (10/45,5%) NÃO (10/100%)

Legenda: AR: Artrite Reumatóide; GC: Grupo controle; NI: Não informado; TD: tempo de doença.

Dos indivíduos do GAR, em relação ao tempo de doença, cinco não informaram ou não sabem o tempo da doença, o que representa 22,7%; dois indivíduos responderam ter até 5 anos de diagnóstico, ou seja (9,0%); quatro indivíduos de 6 a 10, ou seja (18,1%); três indivíduos de 11 a 20 (13,6%); cinco indivíduos de 21 a 25 (22,7%) e outros três 3 indivíduos de 2 a 30 (13,6%). Em relação aos medicamentos relacionados a AR, a maior porcentagem foi de 50% para a Prednisona, ou seja, 11 indivíduos fazem uso desta medicação. A análise de presença de outras comorbidades do GAR, mostrou que um pouco mais da metade das pessoas, ou seja, 12 pessoas ou (54,5%), não apresentavam nenhuma outra doença além da AR. Enquanto 10 pessoas, ou (45,5%) possuíam outras doenças, sendo elas: Hipertensão (36,3%); Dislipidemia (9,0%); Diabetes, Ansiedade e Depressão, representando (4,5%) respectivamente.

5.3 Características antropométricas dos indivíduos incluídos no estudo

As características antropométricas destes indivíduos foram descritas na Tabela 6. Os resultados nos mostram que não foram encontradas diferenças significativas entre o GAR e GC, conforme tabela abaixo:

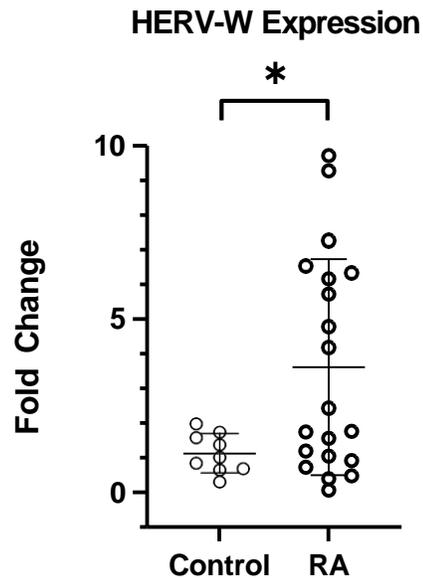
Tabela 6 Características antropométricas entre paciente com artrite reumatoide e controle

VARIÁVEIS	GAR	GC	P
ALTURA (CM)	1,60 ± 0,1	1,61 ± 0,1	0,862
MASSA CORPORAL (KG)	68,8 ± 15,0	70,2 ± 10,3	0,423
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (KG/CM ³)	27,6 ± 5,5	28,5 ± 6,1	0,274

*Teste t Student independente, considerando diferenças estatística $p < 0,05$.

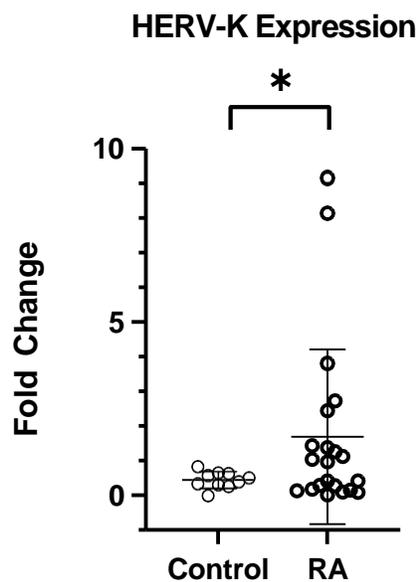
5.4 Expressão dos e HERV-K e HERV-W do GAR e GC

Gráfico 1- Expressão de HERV W no GC e GAR. Dados expressos em média e desvio padrão.
*=p<0.01



Comparando os dois grupos podemos observar que o GAR expressa em média quatro vezes mais o HERV-W do que o GC (p<0,01)

Gráfico 2 - Expressão de HERV K no GC E GAR Dados expressos em média e desvio padrão.
*=p<0.01



Assim como HERV-W, o HERV-K também está mais expresso no GAR em comparação ao GC, cerca de 2 vezes mais ($p < 0.01$)

Os indivíduos avaliados do GAR, apresentaram aumento na expressão dos HERV-W e HERV-K quando comparados ao GC, sendo o que no GAR, o HER-W, expressa em média quatro vezes mais do que o GC, mostrando maior comprometimento da AR para intensificar a expressão viral dos pacientes.

5.5 Distribuição da pressão plantar durante a marcha entre GAR e GC

Na tabela 8, pode-se observar que a área de contato do antepé foi reduzida nos pacientes com AR em relação aos pacientes controles ($p = 0,004$), mas sem diferenças estatísticas para as áreas de mediopé e retropé (medial e lateral). Além disso, os pacientes com AR mostraram um aumento significativo do pico de pressão em todas as áreas dos pés (antepé, mediopé e retropé medial e lateral), mostrando grande impacto de sobrecarga de força plantar durante a marcha quando comparado aos pacientes controles, levando a maior limitação funcional do andar. A força máxima, sobre cada área dos pés, não mostrou diferenças significantes quando comparada entre os grupos: AR e controle, mantendo-se aumentada durante o andar para ambos os grupos.

Tabela 7 Distribuição da pressão plantar durante a marcha entre indivíduos GAR e GC

Marcha	Grupos	Antepé	Mediopé	Retropé medial	Retropé lateral
Área de Contato (cm ²)	Artrite Reumatóide	10,9 ± 2,0	18,3 ± 9,9	18,4 ± 2,9	17,0 ± 3,5
	Controle	15,9 ± 7,0	13,3 ± 8,4	18,8 ± 3,8	19,1 ± 3,9
	(<i>inter-grupos</i>)	0,004*	0,055	0,990	0,437
Pico de Pressão (kPa)	Artrite Reumatóide	308,4±68,0	161,4±99,1	289,5±110,6	279,3±107,5
	Controle	239,0±94,0	87,3±65,6	225,0±120,1	216,8±119,7
	(<i>inter-grupos</i>)	0,008*	0,010*	0,045*	0,040*
Força Máxima (N/BW)	Artrite Reumatóide	14,7 ± 4,6	13,4 ± 9,9	26,7 ± 11,7	25,8 ± 12,2
	Controle	13,4 ± 3,7	8,7 ± 5,4	27,3 ± 10,9	24,7 ± 10,6
	(<i>inter-grupos</i>)	0,185	0,543	0,153	0,195

*Teste t Student independente, considerando diferenças estatística $p < 0,05$.

5.6 Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GAR.

Os indivíduos do GAR não apresentaram correlação da expressão dos HERV-W e HERV-K com o pico de pressão durante para cada área dos pés durante o andar, mostrando nenhuma associação com a intensificar de expressão viral dos pacientes acometidos pela doença, conforme observado na tabela 8.

Tabela 8 Correlação da expressão do HERV virus com a parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GAR

Áreas dos Pés	Pico Pressão (kPa)	HERV-W	HERV-K	r (HERV-W)	p	r (HERV-K)	p
Antepé	308,4±68,0	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	-0,15	0,440	-0,21	0,284
Mediopé	161,4±99,1	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,12	0,546	0,16	0,404
Retropé medial	289,5±110,6	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,14	0,479	-0,11	0,565
Retropé lateral	279,3±107,5	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,12	0,556	-0,11	0,532

*Teste de correlação de Pearson, considerando diferenças estatística $p < 0,05$.

5.7 Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do GC.

Os indivíduos do GC controles, sem a doença, também não apresentaram correlação da expressão dos HERV-W e HERV-K com o pico de pressão durante para cada área dos pés durante o andar, conforme observado na tabela 9.

Tabela 9 Correlação da expressão do HERV vírus com os parâmetros de sobrecarga plantar durante a marcha do paciente controles

Antepé	239,0±94,0	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,03	0,886	0,09	-	0,658
Mediopé	87,3±65,6	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,04	0,884	0,05	-	0,790
Retropé medial	225,0±120,1	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,12	0,552	0,19	-	0,331
Retropé lateral	216,8±119,7	3,72 ± 0,47	2,76± 0,51	0,08	0,680	0,16	-	0,429

*Teste de correlação de Pearson, considerando diferenças estatística $p < 0,05$.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou resultados da expressão gênica de HERV-W e HERV-K x GC, demonstrando que houve uma expressão alterada de HERV-W e HERV-K nos indivíduos com AR, (GAR). Os resultados obtidos neste estudo, sintetizaram que o HERV-W tem uma intensificação da expressão viral em média quatro vezes maior nos pacientes com AR, quando comparada a um grupo controle GC (pessoas saudáveis), mediando a ideia de que isso possa contribuir para um maior comprometimento da AR. Ao mesmo tempo o GAR expressou HERV-K também esteve mais expresso, dado esse esperado onde indivíduos saudáveis tendem a expressar menos HERV do que indivíduos com doenças autoimunes.⁷⁸

Alguns estudos trazem o conceito da possível ligação dos HERVs nas patogêneses de algumas doenças do SNC como a Esclerose Múltipla (EM); Esclerose Lateral Amiantrófica (ELA) e algumas doenças autoimunes como como a LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico ou Lúpus); a Artrite Reumatoide (AR); e até mesmo no Diabetes Mellitus 1 (DM1) entre outras.^{11,12,15}

Contribuindo com o nosso achado, já existem alguns estudos, que demonstraram a elevação dos níveis de HERV-W, em algumas das doenças mencionadas acima^{5,14,15}, como o caso da EM e ELA e recentemente foi detectado no líquido cefalorraquidiano e no tecido cerebral de pacientes com Esquizofrenia (EQZ), e a vários transtornos psiquiátricos^{1,80}. Em dois estudos foram identificados que as proteínas do envelope codificadas por HERV (env) podem atuar como fortes estimuladores imunológicos (superantígenos). Assim, a progressão lenta da EM, após a neurodegeneração pode ser induzida pela reativação da expressão do HERV diretamente, em específico o HERV-W.^{1,81}

Um outro estudo, fez uma comparação da população da Rússia e do Reino Unido e evidenciou que existe uma diferença entre as populações estudadas, pois detectou um nível elevado de expressão HERV-W em relação ao grupo controle⁸⁰. Em outro estudo publicado em 2013, foi observado que, a semelhança entre a proteína do env do HERV-W com a MOG (glicoproteína de oligodendrócitos de mielina), somatizando a ideia de que ERVEW2 pode estar envolvido na imunopatogênese da EM, talvez facilitando o

reconhecimento da MOG pelo sistema imune, ou seja, uma expressão elevada de HERV-W na EM, quando comparado ao grupo controle.⁸¹

O HERV-W tem o papel direto na regulação das respostas imunes, além das alterações na produção de citocinas semelhantes às aquelas em pacientes com LES, a proteína env do HERV-W, também chamada de sincitina, estimula a expressão do receptor de retrovírus de mamíferos tipo D na placenta e pode ser induzida por sinais ambientais e ativação do sistema imune.¹² A subativação subsequente da proteína do envelope HERV-W (HERV-W-Env) promove ainda mais o ataque autoimune pancreático, levando à DM1, como já mencionado, CVB e HERV-W-Env exercem efeito citotóxico direto sobre as células β pancreáticas, contribuindo para a patogênese do DM1. Em conjunto, esses dados fornecem argumentos substanciais para considerar o HERV-W-Env na interface entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e cascatas patogênicas a jusante que levam à DM1.¹⁵

EM nossos resultados foi encontrado que a maior expressão anti- Herv é a que se refere ao HERV-W, podendo ser embasado por dados contido em um estudo já existente, onde demonstrou que a ativação do sistema imune inato pode contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, e um possível papel de CD14 e TLR4 em doenças autoimunes/pró-inflamatórias, pois neste estudo o nível de CD14 solúvel naturalmente presente no plasma dos indivíduos, estava elevado em doenças como EM; AR ou LES.¹⁴

Mas sabemos que a literatura possui poucos dados que associam ou mesmo elucidam esse achado, de um nível de expressão maior de HERV-W do que de HERV-K na AR. Pois encontramos uma diversidade de publicações mostrando que o HERV-K, têm sido frequentemente associado as possíveis patogêneses das doenças citadas acima, principalmente quando nos referimos a AR (Artrite Reumatoide)^{15,16}.

Em um estudo, que comparou a ARJ (artrite reumatoide juvenil) com pacientes com LES (lúpus eritematoso sistêmico) e um grupo controle (indivíduos saudáveis), apresentou que nos pacientes com ARJ se comparado com os outros grupos, obtiveram o resultado de uma elevação do nível da expressão de HERV-K16 no sangue periférico destes pacientes, sugerindo um possível mecanismo de autoimunidade.⁷⁹ Em relação ao LES, um outro estudo observou a expressão de HERV-K como uma das possíveis

etiologias da doença, mas isso ainda precisa ser mais esclarecido, o que se sabe é que existe a presença de anticorpos anti HERV-K no LES ^{11,12,79}.

Essa divergência de resultados nos estudos citados pode apontar a heterogeneidade da AR, e de grupos populacionais únicos e que eventualmente podem exibir um perfil de expressão distinto desses retrovírus. E até serem explanados por questões de metodologias aplicadas, uma vez que as áreas analisadas podem ser distintas das analisadas neste presente estudo. Embora, geralmente, não haja consenso sobre quais famílias de HERVs estão mais acionadas em certas doenças autoimunes ^{5,14,15} Desta forma, observamos que vários são os loci e HERV-K e HERV-W que podem estar ativos em pacientes com AR, e proveniente dessa diversidade proteica viral que decorre sendo expressa, há uma probabilidade de acionamento do sistema imune. ¹⁶.

No nosso estudo, a análise de correlação entre os níveis de expressão de HERVs e as os parâmetros de marcha não apresentaram correlação positiva. No entanto, mudanças no pico de pressão plantar mostrou padrões distintos de indivíduos controles e indivíduos com AR. Por exemplo, observou-se que a área de contato do antepé foi reduzida no GAR, mas não houve diferenças estatísticas para as demais áreas do mediopé e retropé (medial e lateral). O GAR apresentou um aumento significativo do pico de pressão em todas as áreas dos pés (antepé, mediopé e retropé medial e lateral), mostrando grande impacto de sobrecarga de força plantar durante a marcha quando comparado ao GC, levando a maior limitação funcional do andar ^{50,77}. Ainda em relação aos membros inferiores, há um aumento da pressão plantar devido a dores nos pés e diminuição capacidade funcional, que pode ter um efeito negativo na qualidade de vida do indivíduo com A.R., proporcionando o aumento do risco de quedas e a instabilidade ao caminhar. ⁷⁶

Em alguns estudos, que a A.M., demonstram que a progressão dos sintomas da A.R. está relacionada com a duração e gravidade da doença, com muitas articulações do pé afetadas, promovendo dores, o desalinhamento, devido a subluxação; a diminuição da amplitude de movimento; a rigidez e aumento do estresse mecânico, isso influencia diretamente no padrão da marcha. A força máxima, sobre cada área dos pés, mantendo-se aumentada durante o andar para ambos os grupos ^{50,77}.

Os indivíduos de ambos os grupos, GAR e GC, não apresentaram correlação da expressão dos HERV-W e HERV-K com o pico de pressão para cada área dos pés

durante o andar, mostrando nenhuma associação com a intensificar de expressão viral do GAR.

Para ambos os grupos não houve diferença em relação ao gênero nos níveis de expressão viral ou para a influência no padrão da marcha. Embora o estudo tenha apresentado nos dois grupos, que a maioria dos indivíduos eram do sexo feminino (90%), não existem evidências na literatura que demonstre diferenças na prevalência entre homens e mulheres.

Em relação a idade, o GAR, apresentou uma variação de idade entre 34 e 84 anos, com a média de 61,4 anos, o que está de acordo com os dados relatados na literatura visto que a reativação das famílias HERV-K e HERV-W está associada a doenças humanas que se desenvolvem principalmente na idade adulta e / ou senescência e para as quais uma alteração paralela da metilação do DNA relacionada à idade é conhecido⁷⁸. É importante mencionar que todos os indivíduos do GC não têm uma doença autoimune diagnosticada e a idade média desse grupo era de 49,7 anos. A etnia predominante em todos os grupos foi a branca, sendo que no GAR, estava dividido igualmente em brancos e pardos respectivamente.

Em relação ao tempo de diagnóstico da AR, cinco indivíduos 22,7% responderam ter entre 21 a 25 anos de diagnóstico e também 22,7% ou seja, cinco, não informaram ou não sabiam o tempo da doença. O que nos arremete a estudos anteriores que sugerem um nível de expressão das famílias HERV-K e HERV-W na AR, se modulam conforme a medida que a doença avança, pois 80% dos pacientes desenvolvem alguma anormalidade articular permanente no após 10 anos de diagnóstico.³⁰ Em relação aos medicamentos relacionados a AR, a maior porcentagem foi de 50% para o uso de Prednisona, ou seja, 11 indivíduos fazem uso desta medicação, que é um anti-inflamatório esteroide que age no sistema imunológico e pode estar diminuindo a resposta humoral,⁷⁹ que consequentemente estes pacientes não se encontravam em condições clínicas de surto da AR, o que possivelmente representaria um quadro mais inflamado e pudesse favorecer uma maior transcrição e/ resposta contra antígenos de HERV. Um estudo anterior a este mostra que a resposta humoral pode ser modulada uma vez que a condição inflamatória dos pacientes esteja mais controlada. Isso foi observado em pacientes com Esclerose Múltipla, o uso constante de Natalizumab por um

período prolongado, foi capaz de reduzir os níveis de anticorpos anti HERV-W de forma significativa após 6 meses de tratamento.⁸⁰

A análise de presença de outras comorbidades do GAR, mostrou que mais da metade das pessoas, ou seja, 12 pessoas ou (54,5%), não apresentavam nenhuma outra doença além da AR. Enquanto 10 pessoas, ou (45,5%) possuíam outras doenças, sendo elas: Hipertensão (36,3%); Dislipidemia (9,0%); Diabetes, Ansiedade e Depressão, representando (4,5%) respectivamente ⁸¹. É fundamental entender que as comorbidades muitas vezes decorrem diretamente da presença da AR. Para exemplificar em um estudo mostrou que a hipertensão arterial sistêmica em pacientes com AR está associada à inflamação sistêmica e ao uso de medicações utilizadas na AR, como anti-inflamatórios não hormonais, corticoides e DMCD, como leflunomida e ciclosporina ⁸¹.

Com os resultados obtidos neste estudo podemos encontrar alguns fatores limitantes, como por exemplo, o fato do estudo transversal, de modo que a relação causal entre a função do pé, avaliada por meio da análise da pressão plantar, pôde não ser determinada fielmente, uma vez que os participantes do estudo são orientados a andar de forma mais aproximada ao natural de seu próprio caminhar, mas estando eles na presença dos avaliadores, podem obter uma forma de mascarar sua marcha e como se portar durante a avaliação biomecânica.

Ainda existe também a diferença do tempo de diagnóstico de cada paciente do GAR, e o uso de medicações durante a fase do estudo, que pode influenciar tanto no aumento da expressão viral, quanto na força de pressão capturados para todas as regiões do pé, devido a diferença do nível de inflamação articular durante o avançar dos anos na AR, ou se tem uma resposta humoral mais elevada do que nos pacientes controle devido ao tratamento farmacológico realizado por muito tempo. Os resultados podem não ser generalizáveis para todas as pessoas com AR.

Uma possível forma de resolver essa problemática seria realizar o estudo com pacientes em fase de surto da doença, que não façam uso de medicamentos para AR, para ser observado se isso acaba mesmo se tornando um viés do nosso estudo. Mas isso se torna um grande desafio, uma vez que as condições clínicas se iniciam de maneira abrupta e sem sintomas patognomônicos da doença. Além de que todo diagnóstico da AR, levar um tempo estimável para se concluir, não podemos assegurar

que os dados estão são totalmente verídicos. Em conjunto com essas medidas, a comparação da atividade do HERV entre pacientes e controles, pareados por idade/sexo, deve ser feita para evitar falsos dados.

7. CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que o HERV-W é expresso quatro vezes mais nos indivíduos com AR, que no GC, já o HERV-K também é expresso tanto no GAR quanto no GC, em média 2 vezes mais.

Em contrapartida o estudo demonstrou que não houve correlação significativa da influência dessa expressão viral de HERV-W e HERV-K com os parâmetros da marcha em indivíduos com AR, portanto não influenciando na capacidade funcional para andar ou permanecer estável.

São necessários mais estudos na área para elucidar o papel do HERV na patogênese da AR, também seria importante realizar estudos com outros pacientes com a doença (AR), em diferentes estágios, seria também interessante realizar uma análise da marcha nos pacientes, em surto ou medicações suspensas, em ambiente controlada e monitorado, para elucidar de que forma esses medicamentos estão relacionados com a resposta humoral e se a diferença no grau da AR pode contribuir de forma negativa na marcha deste indivíduo. Sendo necessário mais estudos para somar a este resultado.

REFERÊNCIAS

1. Griffiths, D. J. (2001). *Endogenous retroviruses in the human genome sequence*. <http://genomebiology.com/2001/2/6/reviews/1017>
2. Denner, J. (2016). Expression and function of endogenous retroviruses in the placenta. *APMIS*, 124(1–2), 31–43. <https://doi.org/10.1111/apm.12474>
3. Paulino, F. W. de V., & Vitoriano, B. F. (2021). Envolvimento de retrovírus endógenos humanos em doenças / Involvement of human endogenous retroviruses in diseases. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 112825–112829. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-184>
4. Mager, D. L., & Stoye, J. P. (2015). Mammalian Endogenous Retroviruses. *Microbiology Spectrum*, 3(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mdna3-0009-2014>
5. Camila, D., & Romano, M. (2018). *LUIZ HENRIQUE DA SILVA NALI Perfil de expressão dos Retrovírus Endógenos Humanos da família W em pacientes com Esclerose Múltipla*.
6. Shih, A., Coutavas, E. E., & Rush, M. G. (1991). Evolutionary Implications of Primate Endogenous Retroviruses. In *VIROLOGY* (Vol. 182) [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90590-8](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90590-8)
7. Garcia-Montojo, M., Doucet-O'Hare, T., Henderson, L., & Nath, A. (2018). Human endogenous retrovirus-K (HML-2): a comprehensive review. In *Critical Reviews in Microbiology* (Vol. 44, Issue 6, pp. 715–738). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1501345>
8. Costas, J. (2002). Characterization of the Intragenomic Spread of the Human Endogenous Retrovirus Family HERV-W. *Mol. Biol. Evol*, 19(4), 526–533. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Lee, E.-G., Roy, J., Jackson, D., Clark, P., Boyer, P. L., Hughes, S. H., & Linial, M. L. (2011). Foamy Retrovirus Integrase Contains a Pol Dimerization Domain Required for Protease Activation. *Journal of Virology*, 85(4), 1655–1661. <https://doi.org/10.1128/jvi.01873-09>
10. Christensen, T., & Giovannoni, G. (2012). HERVs: Have we been here before? In *Multiple Sclerosis Journal* (Vol. 18, Issue 12, pp. 1670–1672). <https://doi.org/10.1177/1352458512469331>
11. Quaglia, M., Merlotti, G., de Andrea, M., Borgogna, C., & Cantaluppi, V. (2021). Review viral infections and systemic lupus erythematosus: New players in an old story. In *Viruses* (Vol. 13, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v13020277>
12. Perl, A., Fernandez, D., Telarico, T., & Phillips, P. E. (2010). Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 22, Issue 5, pp. 483–492). <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833c6297>
13. Li, F., & Karlsson, H. (2016). Expression and regulation of human endogenous retrovirus W elements. In *APMIS* (Vol. 124, Issues 1–2, pp. 52–66). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/apm.12478>
14. Rolland, A., Jouvin-Marche, E., Viret, C., Faure, M., Perron, H., & Marche, P. N. (2006). The Envelope Protein of a Human Endogenous Retrovirus-W Family Activates Innate Immunity through CD14/TLR4 and Promotes Th1-Like

- Responses. *The Journal of Immunology*, 176(12), 7636–7644. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7636>
15. Balada, E., Vilardell-Tarrés, M., & Ordi-Ros, J. (2010). Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 29, Issue 4, pp. 351–370). <https://doi.org/10.3109/08830185.2010.485333>
 16. Freimanis, G., Hooley, P., Ejtehadi, H. D., Ali, H. A., Veitch, A., Rylance, P. B., Alawi, A., Axford, J., Nevill, A., Murray, P. G., & Nelson, P. N. (2010). A role for human endogenous retrovirus-K (HML-2) in rheumatoid arthritis: Investigating mechanisms of pathogenesis. *Clinical and Experimental Immunology*, 160(3), 340–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04110.x>
 17. de Almeida, P. H. T. Q., Pontes, T. B., Matheus, J. P. C., Muniz, L. F., & da Mota, L. M. H. (2015). Occupational therapy in rheumatoid arthritis: What rheumatologists need to know? In *Revista Brasileira de Reumatologia* (Vol. 55, Issue 3, pp. 272–280). Elsevier Editora Ltda. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.07.008>
 18. Tonková, M., Kolena, B., Vondráková, M., Luptáková, L., & Halaj, M. (2013). Inflammatory Joint Disease of an individual from St. Emmeram Cathedral, Nitra, Slovakia (14th – 18th Century AD). *Academic Journal of Interdisciplinary Studies*. <https://doi.org/10.5901/ajis.2013.v2n9p660>
 19. Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In *Immunity* (Vol. 46, Issue 2, pp. 183–196). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
 20. Germano, Jaqueline & Reis-Pardal, Joana & Stumpf Tonin, Fernanda & Pontarolo, Roberto & Melchior, Ana & Fernandez-Llimos, Fernando. (2021). Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 26. 5371-5382. 10.1590/1413-812320212611.3.05152020
 21. Demoruelle, M. K., Deane, K. D., & Holers, V. M. (2014). When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 26, Issue 1, pp. 64–71). <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000017>
 22. der Helm-Van Mil, A. H. M., Verpoort, K. N., Breedveld, F. C., Huizinga, T. W. J., Toes, R. E. M., & de Vries, R. R. P. (2006). The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(4), 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/art.21739>
 23. Tracy A, Buckley CD, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):423-435. doi: 10.1007/s00281-017-0620-6. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28337522; PMCID: PMC5486797.
 24. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). Janeway's Immunobiology. In *Janeway's Immunobiology*. <https://doi.org/10.1201/9781315533247>
 25. Klimiuk, PA, Yang, H., Goronzy, JJ, & Weyand, CM (1999). A produção de citocinas e metaloproteinases na sinovite reumatóide é dependente de células T. *Imunologia Clínica*, 90(1), 65–78. doi:10.1006/clim.1998.4618
 26. Dörner, T., & Burmester, GR (2003). O papel das células B na artrite reumatóide. *Current Opinion in Rheumatology*, 15(3), 246–252. doi:10.1097/00002281-200305000-00011

27. Kiener, Hans P et al. "Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro." *The American journal of pathology* vol. 168,5 (2006): 1486-99. doi:10.2353/ajpath.2006.050999
28. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). *Imunologia Celular e Molecular*, 1260.
29. Bo M, Niegowska M, Erre GL, Piras M, Longu MG, Manchia P, et al. Rheumatoid arthritis patient antibodies highly recognize IL-2 in the immune response pathway involving IRF5 and EBV antigens. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19957-z>
30. de Reumatologia, S. B., de Pneumologia e Tisiologia, S. B., de Radiologia, C. B., & da Mota, L. M. H. (2013). Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(2), 141–157. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042013000200003>
31. Turesson, C., O'Fallon, W. M., Crowson, C. S., Gabriel, S. E., & Matteson, E. L. (2003). Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(8), 722–727. <https://doi.org/10.1136/ard.62.8.722>
32. Turesson, C., & Jacobsson, L. T. H. (2004). Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. In *Scandinavian Journal of Rheumatology* (Vol. 33, Issue 2, pp. 65–73). Taylor and Francis A.S. <https://doi.org/10.1080/03009740310004621>
33. Goeldner, I., Skare, T. L., Iara; de Messias Reason, T., Ramos, S., & Utiyama, R. (2011). *Artrite reumatoide: uma visão atual Rheumatoid arthritis: a current view*.
34. Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 320, Issue 13, pp. 1360–1372). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
35. Wolfe F. (1996). A história natural da artrite reumatóide. *Jornal de reumatologia. Suplemento*, 44, 13–22.
36. Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10055, pp. 2023–2038). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
37. Littlejohn, EA e Monrad, SU (2018). Diagnóstico e Tratamento Precoce da Artrite Reumatoide. *Cuidados Primários: Clínicas em Consultório*, 45(2), 237–255. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010
38. Brune, K., & Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. In *Journal of Pain Research* (Vol. 8, pp. 105–118). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
39. Crofford, LJ (2013). Uso de AINEs no tratamento de pacientes com artrite. *Arthritis Research & Therapy*, 15(S3). doi:10.1186/ar4174
40. Gurgel, T. L., Texeira, A. P. D. C., & Oliveira, F. D. S. (2022). REPERCUSSÕES DOS GLICOCORTICÓIDES NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO. *Educação, Ciência e Saúde*, 9(1). <https://doi.org/10.20438/ecs.v9i1.414>
41. van Everdingen, A. A., Jacobs, J. W. G., Siewertsz Van Reesema, D. R., & Bijlsma, J. W. J. (2002). Low-Dose Prednisone Therapy for Patients with Early Active

- Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Disease-Modifying Properties, and Side Effects A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. www.annals.org
42. Cronstein, B. N. (2005). Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 57, Issue 2, pp. 163–172). <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.3>
 43. Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St. Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 73(7), 1108–1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>
 44. Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O'Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., ... McAlindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 68(1), 1–26. <https://doi.org/10.1002/art.39480>
 45. Kwoh, C. K., Anderson, L. G., Greene, J. M., Johnson, D. A., O'Dell, J. R., Robbins, M. L., Roberts, W. N., Simms, R. W., & Yood, R. A. (2002). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update - American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis and Rheumatism*, 46(2), 328–346. <https://doi.org/10.1002/art.10148>
 46. Jaqueline Koerich, Karen Kowalski Armanini e Rodrigo da Rosa Iop et al. Avaliação do equilíbrio corporal de pacientes com artrite reumatóide. *Fisioter. Pesqui.* 2013. Vol. 20(4):336-342. DOI: 10.1590/S1809-29502013000400006 fisioterapia
 47. Munneke, M., de Jong, Z., Zwinderman, A. H., Roodenrys, H. K., van Schaardenburg, D., Dijkmans, B. A. C., Kroon, H. M., Vliet Vlieland, T. P. M., & Hazes, J. M. W. (2005). Effect of a high-intensity weight-bearing exercise program on radiologic damage progression of the large joints in subgroups of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, 53(3), 410–417. <https://doi.org/10.1002/art.21165>
 48. de Jong, Z., M Vliet Vlieland, T. P., & Williams, L. (2005). Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 17).
 49. Santos Santana, V. (2013). ESTUDOS DE REVISÃO DE LITERATURA BENEFÍCIOS DA FISIOTERAPIA AQUÁTICA NO PACIENTE COM ARTRITE REUMATÓIDE: REVISÃO DE LITERATURA. In *Revista Pesquisa em Fisioterapia* (Vol. 3, Issue 1). <http://www.bahiana.edu.br/revistas>
 50. Saad, M., Rizzo Battistella, L., & Masiero, D. (n.d.). *Técnicas de Análise de Marcha*. DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v3i2a102015
 51. Schnornberger, C. de M., Jorge, M. S. G., & Wibelinger, L. M. (2017). Physiotherapeutic intervention in pain and quality of life of women with rheumatoid arthritis. Case reports. *Revista Dor*, 18(4). <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20170131art101>
 52. Neves, M., Tavares, A. L. de F., Retameiro, A. C. B., Leal, T. S. da S., Ribeiro, L. de F. C., & Bertolini, G. R. F. (2020). Low-level laser therapy in periarticular

- morphological aspects of the knee of Wistar rats in rheumatoid arthritis model. *Brazilian Journal Of Pain*, 3(1). <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200003>
53. Dülgeroğlu, D., Bal, A., Karaahmet, Ö., Umay, E., Noyan, S., & Çakıcı, A. (2016). Romatizmal elde galvanik elektroterapisinin ve konservatif el egzersiz programının etkinliği: Randomize kontrollü çalışma. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 62(2), 132–142. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2016.81073>
 54. Eversden, L., Maggs, F., Nightingale, P., & Jobanputra, P. (2007). A pragmatic randomised controlled trial of hydrotherapy and land exercises on overall wellbeing and quality of life in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-23>
 55. Jastrzabek, R., Straburzyńska-Lupa, A., Rutkowski, R., & Romanowski, W. (2013). Effects of different local cryotherapies on systemic levels of TNF- α , IL-6, and clinical parameters in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 33(8), 2053–2060. doi:10.1007/s00296-013-2692-5
 56. Flint-Wagner, H. G., Lisse, J., Lohman, T. G., Going, S. B., Guido, T., Cussler, E., Gates, D., & Yocum, D. E. (2009). Assessment of a sixteen-week training program on strength, pain, and function in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Rheumatology*, 15(4), 165–171. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318190f95f>
 57. Vliet Vlieland, T. P. M., & Pattison, D. (2009). Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. In *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* (Vol. 23, Issue 1, pp. 103–116). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.004>
 58. Müller, T. (2009). Antiinflammatorische und analgetische stromformen: Evidenz in der rheumatologie? In *Zeitschrift für Rheumatologie* (Vol. 68, Issue 7, pp. 530–533). <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0444-4>
 59. Brosseau L, & Welch V. (2010). Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis (Review). <http://www.thecochranelibrary.com> <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002049.pub2>
 60. Iversen, M. D., & Brandenstein, J. S. (2012). Do dynamic strengthening and aerobic capacity exercises reduce pain and improve functional outcomes and strength in people with established rheumatoid arthritis? *Physical Therapy*, 92(10), 1251–1257. <https://doi.org/10.2522/ptj.2011044028>. Kiefer J, Biskupek H, Neukirch CV. Manuelle therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Man Med*. 2011;49(5):317-23.
 61. Hall, S. J., & Hickling, P. (2007). Failure of etanercept to control extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 13(1), 54.
 62. Appleton, A. L., & Sviland, L. (1993). Rheumatoid nodules: Differential diagnosis and immunohistological findings. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(9), 625–626. <https://doi.org/10.1136/ard.52.9.625>
 63. Teresa, M., & Terreri, R. A. (n.d.). Rehabilitasyon me Artrite Idiopathic Juvenil Rehabilitation in Juvenile Idiopathic Arthritis. In *Jamil Natour* (Issue 5).
 64. Hurkmans, E., van der Giesen, F. J., Vlieland, T. P. M. V., Schoones, J., & van den Ende, E. C. H. M. (2009). Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006853.pub2>

65. Van den Ende, C., Vliet Vlieland, T., Munneke, M., & Hazes, J. (1998). Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis. In *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000322>
66. Vlieland, T. P. M. V., & van den Ende, C. H. (2011). Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 23, Issue 3, pp. 259–264). <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834540fb>
67. Kiefer, J., Biskupek, H., & Neukirch, C. v. (2011). Manuelle Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Behandlungsansatz am Beispiel der Hand. *Manuelle Medizin*, 49(5), 317–323. <https://doi.org/10.1007/s00337-011-0866-3>
68. Welch V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, & Shea B. (2011). Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis (Review). <http://www.thecochranelibrary.com>
69. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults Special Issue. (n.d.).
70. Langlely, G. B., Sheppeard, H., Johnson, M., & Wigley, R. D. (1984). Rheumatology Clinical and Experimental Investigations The analgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation and placebo in chronic pain patients A double-blind non-crossover comparison. In *Rheumatol Int* (Vol. 4).
71. Pelland, L., Brosseau, L., Casimiro, L., Welch, V., Tugwell, P., & Wells, G. A. (2002). Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2010, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003687>
72. da Conceição Furtado, S., Maciel Do Nascimento, S., Gabriela, A., Vieira, S., Fernando, J., Barcellos, M., & Merini, L. R. (2018). Eficácia do ultrassom terapêutico na artrite reumatoide: uma revisão sistemática. In *Scientia Amazonia* (Issue 1). <http://www.scientia-amazonia.org>
73. Gomes, A., Araújo, N., Andrade, L. M., Machado Leite De Barros', R., & Araújo, A. G. N. (n.d.). Sistema para análise cinemática da marcha humana baseado em videogrametria System for kinemâtical analysis of the human gait based on videogrammetry.
74. Manfio, E. F., Vilardi, N. P., Mendes Abrunhosa, V., De, C., Furtado, S., & Varandas De Souza, L. (2001). Fisioterapia Brasil-Volume 2-Número 3-Maio / Artigo original Análise do comportamento da distribuição de pressão plantar em sujeitos normais Analysis of plantar pressure distribution behavior in normal subjects.
75. Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD)/SP-Brazil Study conducted in the Gait Laboratory of the Associação de Assistência à Criança. (n.d.). <http://www.scielo.br/aob>
76. LOURENÇO, M. de A., ROMA, I., & ASSIS, M. R. de. (2015). Correlação entre instrumentos de avaliação da funcionalidade e equilíbrio em pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 29(3), 345–353. <https://doi.org/10.1590/1807-55092015000300345>
77. Reina-Bueno, M. Munuera-Martínez, PV; Pérez-García, S.; Vázquez-Bautista, MdC; Domínguez-Maldonado, G. Palomo-Toucedo, IC Dor no Pé e Distúrbios Morfofuncionais do Pé em Pacientes com Artrite Reumatoide: Um estudo

- transversal multicêntrico. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 5042. <https://doi.org/10.3390/ijerph18095042>
78. Balestrieri, E., Pica, F., Matteucci, C., Zenobi, R., Sorrentino, R., Argaw-Denboba, A., Cipriani, C., Bucci, I., & Sinibaldi-Vallebona, P. (2015). Transcriptional Activity of Human Endogenous Retroviruses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/164529>
79. Biggar, W. D., Skalsky, A., & McDonald, C. M. (2022). Comparing Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 9(4), 463. <https://doi.org/10.3233/JND-210776>
80. Arru G, Caggiu E, Leoni S, Mameli G, Pugliatti M, Sechi GP, Sechi LA. Natalizumab modulates the humoral response against HERV-Wenv73-88 in a follow-up study of Multiple Sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2015 Oct 15;357(1-2):106-8. doi: 10.1016/j.jns.2015.07.007. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26190523.
81. Pereira IA. Artrite reumatoide: por que tratar apenas a artrite, sabendo que comorbidades são comuns e determinam morbidade e mortalidade. *Rev Bras Rheumatol* [Internet]. 2012 Jul;52(4):472–3. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/cjWJqk8W8CgTWWw3y6JTRpv>
82. Mota B, Carolyne N, Drumond M, de Fora J. Universidade Federal de Juiz de Fora Faculdade de Fisioterapia Análise da Descarga de Peso Semi-Estática Dinâmica com Dispositivos Ortóticos na Síndrome de Down: Estudo de Caso. 2018.

Anexo 1.

Parecer de aprovação do comitê de ética da Universidade Santo Amaro

UNIVERSIDADE DE SANTO
AMARO - UNISA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PERFIL DE EXPRESSÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS E RESPOSTA HUMORAL ANTI HERVK E W EM PACIENTES COM ARTRITE

Pesquisador: BRUNA REIMBERG FLOSE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51680621.7.0000.0081

Instituição Proponente: OBRAS SOCIAIS E EDUCACIONAIS DE LUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.046.978

Apresentação do Projeto:

JÁ REALIZADO

Objetivo da Pesquisa:

JÁ INFORMADO

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

JÁ INFORMADO

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

JÁ INFORMADO

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

FALTAVAM TERMO DE CONFIDENCIALIDADE QUE FOI APRESENTADO E TERMO DE COPARTICIPAÇÃO NÃO NECESSÁRIO POIS É POR CONVENIENCIA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Profº Enéas de Siqueira Neto, 340

Bairro: Jardim das Imbuías

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 02.450-000

Telefone: (11)2141-8687

E-mail: pesquisaunisa@unisa.br

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

PROTOCOLO: EXPRESSÃO E RESPOSTA HUMORAL ANTI RETROVÍRUS ENDÓGENO HUMANOS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação no projeto **PERFIL DE EXPRESSÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS E RESPOSTA HUMORAL ANTI HERV-K E W EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE** do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Santo Amaro – UNISA, que será realizado pela pesquisadora **Bruna Reimberg Flose** como dissertação para obtenção do título de mestre sob orientação do prof. Dr. **Luiz Henrique da Silva Nali**.

1. Descrição do estudo e objetivos

Estamos realizando um estudo de caráter observacional em pacientes com Artrite Reumatoide (AR) com o objetivo de avaliar o perfil de expressão de Retrovírus endógenos humanos (HERVs) e a resposta humoral anti HERV em pacientes da zona sul de São Paulo. Gostaríamos de investigar a frequência e níveis de expressão dos HERVs K e W e investigar os níveis de IgG e IgM anti peptídeos de HERV-W e K em pacientes com AR. Vale destacar que a sua participação ou não, não acarretará nenhuma interferência em seu atendimento médico ou em seu tratamento. Sendo assim, o objetivo deste termo é convidá-lo a participar do nosso estudo.

2. Procedimentos da pesquisa

Após ter sido esclarecido sobre o estudo, você poderá ou não participar do estudo. Caso aceite, você será solicitado a assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma cópia deste documento lhe será fornecida. O seu acompanhamento médico não será afetado no decorrer do estudo, além disso, você poderá optar por não participar mais do estudo a qualquer momento, sem que quaisquer implicações para ti. Caso aceite participar, coletaremos uma amostra de sangue. O material biológico coletado durante esse projeto será utilizado apenas para o objetivo desse estudo.

3. Benéficos e obrigações do participante

Você não terá despesas pessoais por participar deste estudo, e nem quaisquer obrigações. Também não haverá compensação financeira por sua participação. A princípio, este estudo não trará nenhum benefício imediato para você. Entretanto, as informações obtidas nesse estudo poderão servir de base para compreender a expressão do Retrovírus Endógeno Humano na população e a possível etiologia da Artrite Reumatoide.

Comitê de Ética em Pesquisa – Unisa.

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 cep: 04829-300 São Paulo - SP Fone: (11) 2141-8687

www.unisa.br



Desconfortos e riscos

Por ser um estudo observacional, ou seja, sem quaisquer tipos de intervenções, esse estudo oferece riscos mínimos aos voluntários. A coleta de sangue é pouco invasiva e oferece riscos mínimos, onde há um desconforto por conta da coleta e pode, no máximo, gerar alguns hematomas.

5. Garantia de acesso aos pesquisadores

É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para **esclarecimento de eventuais dúvidas, ou informações** sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Os pesquisadores responsáveis são a biomédica **Bruna Reimberg Flose** e **prof. Dr. Luiz Henrique da Silva Nali**, podem ser encontrados na Universidade Santo Amaro no endereço Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP, campus I, telefone 11 2141-8702 no setor Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em pesquisas (CEP-UNISA) – Rua prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – tel.: 2141-8687.

Em caso de dano pessoal, diretamente relacionado aos procedimentos deste estudo (nexo causal comprovado), a qualquer tempo, fica **assegurado ao participante o respeito a seus direitos legais**, bem como procurar obter **indenizações** por danos eventuais. **Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.**

São Paulo, ____/____/____

(Bruna Reimberg Flose)

(Prof Dr. Luiz Henrique Da Silva Nali)

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado abaixo e coloque seu nome e o nº de seu documento de identificação.

Nome: (do participante):

Doc. Identificação:

Ass:

Nome: (do representante legal)

Doc. Identificação:

Nível de representação: (genitor, tutor, curador, procurador.)

Nome do participante:

Comitê de Ética em Pesquisa – Unisa.
Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 cep: 04829-300 São Paulo - SP Fone: (11) 2141-8687
www.unisa.br



Declaro (amos) que obtive (mos) de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante (ou do representante legal deste participante) para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

Assinatura do pesquisador responsável pelo estudo Data / /