

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Katiucia Souza de Amorim

**RELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E A  
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA EM  
MULHERES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Educação Física.  
Orientador: Prof. Dr. Adair da Silva Lopes

Florianópolis

2011

Catálogo na fonte pela biblioteca Universitária da  
Universidade Federal de Santa Catarina

A524r Amorim, Katiucia Souza de  
Relação entre o nível de atividade física e a concentração  
plasmática de homocisteína em mulheres com artrite reumatóide  
[dissertação] / Katiucia Souza de Amorim ; orientador, Adair  
da Silva Lopes. - Florianópolis, SC 2011.  
81 p.: tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Desportos. Programa de Pós-Graduação em  
Educação Física.

Inclui referências

1. Educação física. 2. Artrite reumatóide. 3. Homocisteína.  
4. Exercícios físicos. I. Lopes, Adair da Silva. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-  
Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

Katiucia Souza de Amorim

**RELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E A  
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA EM  
MULHERES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

Florianópolis, 08 de julho de 2011.

\_\_\_\_\_  
Prof.º Luiz Guilherme Antonacci Guglielmo, Dr.  
Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Adair da Silva Lopes,  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira,  
Membro Interno  
Universidade Federal de Santa Catarina

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Francisco José Gondim Pitanga,  
Membro Externo  
Universidade Federal da Bahia

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Osni Jacó da Silva,  
Suplente  
Universidade Federal de Santa Catarina



Dedico essa conquista aos meus queridos Pais, *João e Iloir*, pelo eterno carinho, apoio e dedicação. Amo vocês!



## AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, por iluminar o meu caminho em todos os dias de minha vida.

Aos meus Pais, **João de Amorim e Iloir de Souza de Amorim**, por me ensinarem que a honestidade e a humildade são nossos maiores valores. Por terem acreditado em meus sonhos, oferecendo-me todas as condições para uma boa educação, que me fizeram chegar a mais essa conquista. Muito obrigada por tudo... Amo vocês!

Ao meu querido irmão, **João de Amorim Junior**, por todo cuidado e carinho dedicados a mim, sua irmã mais nova. Somos iguais! Te amo!

Ao meu amor e melhor amigo, **Fábio Colussi Karasiak**, por todo amor, companheirismo e incentivo desses quase sete anos. Te amo muito!

Ao meu Orientador, **Prof. Dr. Adair da Silva Lopes**, por acreditar em meu potencial e ter me dado essa oportunidade. Peço desculpas pelos momentos de ausência devido ao trabalho, mas todos foram dedicados à luta diária para o reconhecimento da Educação Física como uma categoria fundamental no âmbito da Saúde Pública. Muito obrigada, Professor!

Ao Co-orientador desta pesquisa, **Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira**, por ter permitido que a pesquisa fosse realizada com seus pacientes, e pelo exemplo de profissionalismo e competência. Obrigada, Dr. Ivânio!

A todos os meus **familiares, amigos e colegas**, sempre juntos nos momentos de diversão, trabalho ou estudos.

Ao acadêmico, **Rossano Carvalho de Souza**, por ter contribuído na etapa de coleta de dados. Obrigada!

Aos **pacientes do HU** que se disponibilizaram a participar do estudo, dando sentido ao trabalho.

Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente, fizeram parte da minha vida, dando-me força para mais essa conquista! Muito obrigada a todos!



## RESUMO

A Artrite Reumatóide (AR) caracteriza-se como uma doença inflamatória crônica, contribuindo para a incapacidade e redução da qualidade de vida. A aterosclerose, reconhecidamente um processo inflamatório, é encontrada na AR com frequência, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Nesse sentido, os fatores de risco emergentes vem ganhando destaque, entre eles a homocisteína (He). O nível elevado de He no sangue tem sido relatado como fator de risco independente para as Doenças Cardiovasculares (DCV). Alguns fatores podem influenciar a concentração de He, sendo sugerido que um maior nível de atividade física (nAF) esteja associado a menores respostas no sangue. Entretanto, esses achados continuam controversos. O objetivo do presente estudo foi verificar a relação entre o nAF e a concentração plasmática de He em mulheres com AR. O estudo caracterizou-se como transversal. A amostra foi composta por 44 mulheres com AR, com idades acima de 20 anos, pacientes do Hospital Universitário (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os indivíduos foram submetidos a uma entrevista, na qual foram obtidos dados referentes a caracterização da amostra, AR e hábitos de vida, seguida da aplicação dos questionários de capacidade funcional (HAQ) e nAF (IPAQ), além da avaliação antropométrica. Posteriormente, foram coletadas amostras de sangue para as dosagens de He e ácido fólico (FOL). A correlação de Pearson foi realizada para as seguintes associações: tempo de AR (tAR) x HAQ; nAF x HAQ; He x FOL e; nAF x He. Além disso, realizou-se uma regressão linear múltipla para se prever valores da variável dependente (He) em função das variáveis independentes (nAF, idade, Índice de Massa Corporal (IMC), metotrexato (MTX), tabagismo e FOL) (nível de significância  $p < 0,05$ ). Não foi encontrada associação entre o nAF e a concentração plasmática de He em mulheres com AR ( $r = 0,003$ ;  $p = 0,982$ ). Na regressão linear múltipla, somente as variáveis idade e tabagismo permaneceram no modelo (R-quadrado ajustado 0,299;  $p < 0,001$ ). Assim, a influência do nAF na concentração plasmática de He não se encontra plenamente estabelecida, sendo necessários novos estudos, em especial, na AR, uma população com risco cardiovascular aumentado. Apesar disso, a AF é amplamente recomendada na AR, devido à manutenção da capacidade funcional e laborativa e consequente redução de custos relacionados à doença.

**Palavras-chave:** Artrite reumatóide. Homocisteína. Atividade física.



## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized as a chronic inflammatory disease that contributes to disability and reduced quality of life. Atherosclerosis, recognized as an inflammatory process, is often found in RA, independently of traditional risk factors. In this sense, the emerging risk factors have been gaining attention, including homocysteine (He). The high level of blood He has been reported as independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). Several factors can influence the concentration of He, being suggested that a higher level of Physical Activity (PA) is associated with lower response in the blood. However, these findings are controversial. The aim of this study was to investigate the relationship between the PA and plasma concentration of He in RA women. The study had a cross-sectional design. The sample consisted of 44 RA women, over 20 years old. Subjects were submitted to an interview, in which data were obtained to characterize the sample, AR, and lifestyle, followed by the questionnaires of functional ability (HAQ) and PA level (IPAQ) and the anthropometric assessment. Thereafter, blood samples were collected for assay of He and folic acid (FOL). The Pearson correlation was performed to the following combinations: time of RA (tRA) x HAQ; HAQ x PA level; He x FOL and; He x PA level. In addition, we performed a multiple linear regression in an attempt to predict dependent variable values (He) as a function of independent variables (PA level, age, body mass index (BMI), Methotrexate (MTX), smoking and FOL) (significance level  $p < 0,05$ ). No association was found between PA level and plasma concentration of He in RA women ( $r = 0,003$ ;  $p = 0,982$ ). In multiple linear regression, only age and smoking remain in the model (adjusted R-square 0,299;  $p < 0,001$ ). Thus, the influence of PA level in plasma He is not fully established, being necessary new researches, especially in RA, a population with increased cardiovascular risk. Nevertheless, PA is widely recommended in RA, for the maintenance of productive working and functional capacity and subsequent decrease in costs related to the disease.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis. Homocysteine. Physical activity.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Perfil antropométrico e sócio-demográfico da amostra.....	43
Tabela 2- Variáveis relacionadas à AR e de hábitos de vida.....	44
Tabela 3- Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre as variáveis analisadas .....	45
Tabela 4- Concentração plasmática de homocisteína (He) e ácido fólico (FOL).....	46
Tabela 5- Variáveis que permaneceram no modelo final de Regressão .....	46
Tabela 6- Modelo de Regressão Linear Múltipla .....	47



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% – Frequência relativa  
μmol/l – micromol/litro  
AF – Atividade física  
AR – Artrite Reumatóide  
ARA – *American Rheumatism Association*  
AVC – Acidente Vascular Cerebral  
CEPSH – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa  
CβS – Cistationina-β-sintetase  
DAC – Doença Arterial Coronariana  
DAP – Doença Arterial Periférica  
DCV – Doença Cardiovascular  
DM – *Diabetes Mellitus*  
DMCD – Droga Modificadora do Curso da Doença  
dp – Desvio-padrão  
EDTA – Acido etilenodiaminotetraacético  
eNOS – Óxido nítrico sintetase endotelial  
FOL – Ácido fólico  
f – frequência absoluta  
HAQ – *Health Assessment Questionary*  
HAS – Hipertensão Arterial Sistólica  
He – Homocisteína  
HHe – Hiper-homocisteinemia  
HU – Hospital Universitário  
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio  
IC – Intervalo de Confiança  
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IMNAS – *Institute of Medicine of the National Academies of Science.*  
IMC – Índice de Massa Corporal  
IPAQ – *International Physical Activity Questionary*  
kcal/sem. – kilocaloria/semana  
kg – kilograma  
kg/m<sup>2</sup> – kilograma/metro<sup>2</sup>  
LDL-C – *Low Density Lipoprotein - Cholesterol*  
m – metro  
MET – Equivalente Metabólico  
MET-min/sem. – MET–minuto/semana  
mg/dia – miligrama/dia

ml – mililitro  
MTHFR – Metilenotetrahidrofolato redutase  
MTX – Metotrexato  
nAF – Nível de atividade física  
ng/ml – nanograma/mililitro  
ON – Óxido Nítrico  
PCR – Proteína-C Reativa  
rpm – rotação por minuto  
SAH – S-Adenosilhomocisteína  
SAM – S-Adenosilmetionina  
SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia  
SM – Salário-mínimo  
SPSS – *Statistical package for the social sciences for windows*  
tAR – Tempo de Artrite Reumatóide  
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina  
VO<sub>2</sub> – Consumo de oxigênio  
VO<sub>2</sub>máx – Consumo máximo de oxigênio  
x – média  
WHO – *World Health Organization*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
1.1	OBJETIVOS .....	22
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>22</b>
1.2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO .....	23
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>25</b>
2.1	ARTRITE REUMATÓIDE .....	25
2.2	ARTRITE REUMATÓIDE E DOENÇA CARDIOVASCULAR	26
2.3	FATORES DE RISCO - DOENÇA CARDIOVASCULAR .....	27
<b>2.3.1</b>	<b>Homocisteína</b> .....	<b>28</b>
2.3.1.1	Homocisteína e Doença Cardiovascular .....	29
2.3.1.2	Mecanismo de atuação da homocisteína .....	31
2.3.1.3	Determinantes do nível de homocisteína plasmática .....	31
2.3.1.4	Homocisteína, atividade física e exercício físico .....	33
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA .....	37
3.2	SUJEITOS DA PESQUISA .....	37
3.3	INSTRUMENTOS DE PESQUISA .....	38
<b>3.3.1</b>	<b>Avaliação antropométrica</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Dosagem dos marcadores sanguíneos</b> .....	<b>38</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Questionários</b> .....	<b>39</b>
3.4	COLETA DE DADOS.....	40
3.5	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS .....	40
3.6	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	41
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .	<b>73</b>
	<b>APÊNDICE B – Protocolo de Pesquisa</b> .....	<b>75</b>
	<b>ANEXO A – Comitê de Ética</b> .....	<b>77</b>
	<b>ANEXO B – Questionário HAQ</b> .....	<b>79</b>
	<b>ANEXO C – Questionário IPAQ (versão curta)</b> .....	<b>81</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, auto-imune, de etiologia desconhecida, apresentando como principal característica, dentre várias manifestações sistêmicas, o acometimento das articulações periféricas (SANGHA, 2000). Estima-se que a prevalência de AR na população mundial adulta esteja entre 0,5% e 1%, sendo que as mulheres apresentam uma predominância duas a três vezes maior em relação aos homens (ALAMANOS; DROSOS, 2005). No Brasil, a AR está presente em, aproximadamente, 0,5% da população (SENNA et al., 2004).

As doenças reumáticas são responsáveis por altos custos sociais e econômicos ao redor do mundo, em decorrência, particularmente, do aumento da incapacidade, menor produtividade e redução na qualidade de vida (SANGHA, 2000). Além disso, comparada à população normal, a taxa de mortalidade na AR apresenta-se aumentada (ALAMANOS; DROSOS, 2005; TORIGOE; LAURINDO, 2006), com uma expectativa de vida diminuída em torno de 3-10 anos, dependendo do tempo e estágio da doença (ALAMANOS; DROSOS, 2005).

Uma das causas de morte mais determinantes em pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (DCV) (MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI, 1995). Dados epidemiológicos têm demonstrado uma mortalidade cardiovascular aumentada na AR (TORIGOE; LAURINDO, 2006), devido, principalmente, ao maior risco de se desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (DHAWAN; QUYYUMI, 2008) ou sofrer um infarto agudo do miocárdio (IAM) (SOLOMON, 2003).

Encontram-se bem estabelecidos na literatura, diversos fatores de risco tradicionais para DCV. Dentre os principais fatores de risco não-modificáveis podem ser citados: histórico familiar, idade avançada e sexo masculino. Já entre os fatores de risco denominados modificáveis, encontram-se: hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), dislipidemia, obesidade abdominal, sedentarismo e tabagismo (MACKAY; MENSAH, 2004).

Acredita-se que 75% dos casos de DCV possam ser explicados pelos fatores de risco tradicionais (MACKAY; MENSAH, 2004). Entretanto, em cerca de 50% dos pacientes com doença arterial coronariana (DAC), os fatores de risco tradicionais não são encontrados, o que demonstra a necessidade de um maior entendimento do processo aterosclerótico (ROSS, 1993). Da mesma forma, na AR a maior

incidência de eventos cardiovasculares ocorre, em parte, independentemente dos fatores de risco tradicionais (TORIGOE; LAURINDO, 2006).

Recentemente, surgiram evidências de que a inflamação e alguns mecanismos imunológicos possuem um papel importante tanto no início quanto na progressão da aterosclerose, na conversão de uma placa estável em instável e na trombose que ocorre na placa (PEREIRA, 2006). Nesse sentido, surge uma crescente preocupação com os chamados fatores de risco emergentes, entre eles, Proteína-C reativa (PCR), Lipoproteína (a), Fibrinogênio e Homocisteína (He), e suas possíveis relações com o processo aterosclerótico (RIDKER; STAMPFER; RIFAI, 2001).

Dentre esses, a He tem sido foco de estudos desde os anos 50, e sua relação com a aterosclerose e trombose foi relatada pela primeira vez, em 1969 (McCULLY, 1969). A He é um aminiácido que contém enxofre, produzido pelo corpo através da desmetilação da metionina, um aminoácido essencial (EIKELBOOM; LONN; GENEST JR, 1999; FONSECA; GUBA; FINK, 1999). O nível elevado de He no plasma, denominado hiper-homocisteinemia (HHe), tem sido identificado como fator de risco independente para DCV (BOUSHEY et al., 1995; NYGARD et al., 1995; STAMPFER et al., 1992).

O mecanismo pelo qual a HHe está ligada a ocorrência de eventos cardiovasculares continua controverso, embora acredite-se que ela contribua para o aparecimento de aterosclerose e trombose devido aos seguintes fatores: disfunção endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior agregação plaquetária, aumento da oxidação do LDL-C (*Low Density Lipoprotein - Cholesterol*) com deposição na parede arterial e, por fim, ativação direta na cascata de coagulação (FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

O processo inflamatório que ocorre na parede das artérias e contribui para a formação da placa de aterosclerose, apresenta muitas similaridades com os aspectos patológicos do processo inflamatório encontrado na inflamação da membrana sinovial da AR (ROSS, 1999). Além disso, a HHe é comumente encontrada nos indivíduos com AR (ROUBENOFF et al., 1997; WOOLF; MANORE, 2008), podendo explicar, em partes, o aumento na mortalidade cardiovascular nesses pacientes (ROUBENOFF et al., 1997).

Há evidências que aspectos de natureza genética, fisiológica, nutricional, hormonal e de hábitos de vida influenciem os níveis de He plasmática (De BREE et al., 2002). Alguns aspectos como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, pressão arterial elevada, níveis de

colesterol elevado e inatividade física, contribuem para um perfil de risco desfavorável (NYGARD et al., 1995).

Em relação a prática de atividade física (AF), encontra-se bem estabelecido o papel dessa como fator de proteção para as DCV. A AF atua, principalmente, na redução dos fatores de risco tradicionais, sugerindo uma associação inversa entre nível de AF e a mortalidade total (BLAIR et al., 1989; LEE; HSIEH; PAFFENBARGER JR., 1995; PAFFENBARGER JR. et al., 1986).

Em adição, estudos recentes têm constatado os efeitos da AF regular sobre os fatores de risco emergentes, sugerindo que a prática regular de exercício físico esteja associada a menores níveis de He no sangue (OKURA, 2007; RANDEVA, 2002; VINCENT, H. K.; BOURGUIGNON; VINCENT, K. R., 2006; VINCENT, K. R. et al., 2003). Além disso, parece haver uma associação inversamente proporcional entre aqueles com um maior nível de AF e/ou aptidão cardiorrespiratória e a concentração plasmática de He (CHRYSOHOOU et al., 2004; NYGARD et al., 1995; STAMPFER et al., 1992). Todavia, esses achados continuam controversos, já que alguns estudos demonstraram não haver redução significativa nos níveis He, após os indivíduos serem submetidos a um programa regular de exercício físico (BOREHAM et al., 2005; DE JONG, et al., 2001; GELECEK et al., 2007).

Atualmente, o exercício físico tem sido apontado como uma ferramenta auxiliar no tratamento da AR (DE JONG; VLIELAND, 2005). Pacientes com AR podem se beneficiar dos resultados com segurança, por meio da melhora da aptidão aeróbia, força muscular, mobilidade articular, aptidão funcional e, até mesmo, a melhora no humor, sem causar danos às articulações (DE JONG; VLIELAND, 2005).

Sendo assim, considerando a escassez de estudos sobre o tema no Brasil e buscando entender os efeitos da prática de AF nos novos fatores de risco cardiovasculares, em especial a He, nos pacientes com AR, uma população identificada com maior potencial para o desenvolvimento de DCV, surge o problema:

Qual a relação entre o nível de AF e a concentração plasmática de He em mulheres com AR?

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Analisar a relação entre o nível de AF e a concentração plasmática de He em mulheres com AR.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar as variáveis relacionadas à AR (tempo de AR; capacidade funcional e uso de metotrexato) em mulheres com AR;
- Relacionar a capacidade funcional e o tempo de AR em mulheres com AR;
- Definir os fatores associados aos hábitos de vida (nível de AF habitual e tabagismo) em mulheres com AR;
- Verificar a associação entre a capacidade funcional e o nível de AF habitual em mulheres com AR;
- Examinar as concentrações sanguíneas de He e de ácido fólico em mulheres com AR;
- Associar a concentração plasmática de He e de ácido fólico em mulheres com AR;
- Analisar a relação entre o nível de AF habitual e a concentração plasmática de He em mulheres com AR, levando em consideração a influência das seguintes variáveis: idade, Índice de Massa Corporal, uso de metotrexato, tabagismo e ácido fólico.

## 1.2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Nos últimos anos, tem ocorrido um crescente interesse no papel dos fenômenos inflamatórios e imunológicos na aterosclerose, fazendo com que esta seja reconhecida como um processo inflamatório, compartilhando mediadores e mecanismos de ativação celular com a AR (DHAWAN; QUYYUMI, 2008).

O nível de He aumentado no plasma tem sido reportado como um preditor de risco independente para mortalidade cardiovascular (ANDERSON et al., 2000; NYGARD et al., 1997), entretanto, a avaliação clínica desse marcador ainda é pouco praticada. O controle dessa variável, juntamente com outros indicadores tradicionais tais como triglicerídeos, colesterol, glicose, entre outros, poderia beneficiar o controle da doença, especialmente, naqueles com histórico familiar e/ou DCV já estabelecida.

Da mesma forma, indivíduos com AR tendem a apresentar níveis elevados de He no sangue (ROUBENOFF et al., 1997; WOOLF; MANORE, 2008), principalmente quando associados ao tratamento com determinados tipos de drogas, em especial, o metotrexato (MTX), o que poderia facilitar a ocorrência de algum evento cardiovascular (HAAGSMA et al., 1997; VAN EDE et al., 2002).

O exercício físico regular, notavelmente considerado um fator benéfico na prevenção e/ou regressão das DCV, atua na prevenção primária e secundária dessas doenças (AACVPR, 2007a, 2007b). Contudo, apesar de haver relatos demonstrando que o exercício físico é um redutor da He plasmática, ou ainda, que indivíduos com uma maior aptidão cardiovascular apresentam menores níveis de He no sangue, esses dados continuam controversos.

Pacientes diagnosticados com AR também têm se beneficiado dos efeitos positivos do exercício físico no tratamento da doença (DE JONG; VLIELAND, 2005). Dessa forma, entender a relação entre a AF e a He pode trazer futuros benefícios aos indivíduos com AR.

Além disso, existe uma carência de estudos, em especial na literatura nacional, demonstrando a relação entre os níveis de AF e a concentração plasmática de He. Os dados são ainda mais escassos, sendo encontrado um único estudo publicado recentemente, quando se objetiva verificar essa relação na AR.

Diante do exposto, justifica-se a realização do presente estudo. Ademais, a importância da AF na prevenção e tratamento da AR e das complicações cardiovasculares associadas a essa doença, pode ser

ratificada. Programas e Políticas Públicas que visem promover a saúde da população podem se utilizar do exercício físico, considerado uma estratégia de baixo custo, como uma ferramenta auxiliar ao tratamento medicamentoso. Por fim, deve-se chamar a atenção dos indivíduos sobre a importância de um estilo de vida fisicamente ativo, buscando-se prevenir o aparecimento das doenças crônico-degenerativas, associadas a um aumento na taxa de morbi-mortalidade e a uma diminuição na qualidade de vida.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ARTRITE REUMATÓIDE

A AR apresenta-se como uma das doenças reumáticas mais comuns, atingindo entre 0,5 e 1% da população geral adulta (SANGHA, 2000). Caracteriza-se como uma doença inflamatória crônica que causa danos as articulações e aos ossos, além de contribuir para uma severa incapacidade e o aumento da mortalidade (ALAMANOS; DROSOS, 2005).

O diagnóstico da AR é baseado na combinação de diversos resultados clínicos, laboratoriais e radiológicos (SANGHA, 2000). Segundo a *American Rheumatism Association*, os critérios para classificação da AR são: rigidez matinal com duração de ao menos uma hora, edema de tecidos moles de três ou mais áreas articulares, edemas das articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas ou do punho, edemas simétricos, nódulos reumatóides, presença de fator reumatóide diagnosticado por exame clínico, erosões radiográficas e/ou osteopenia periarticular nas articulações da mão ou do punho (ARNETT et al., 1988).

A prevalência da AR no sexo feminino é cerca de duas a três vezes maior do que no sexo masculino e, apesar de não estar claro o real motivo pelo qual as mulheres são mais acometidas pela AR do que os homens, acredita-se que fatores reprodutivos e hormonais possam estar envolvidos (ALAMANOS; DROSOS, 2005). Foi demonstrada uma queda na incidência de AR na população feminina desde a década de 60 (SYMMONS et al.; 2002). Esse fato tem sido atribuído, segundo os autores, ao uso da pílula contraceptiva oral ou a algum outro fator relacionado à utilização desse método. Entretanto, o uso da pílula pode ter se estabilizado no fim da década de 80, estabilizando também, a prevalência de AR nas mulheres.

Da mesma forma que as mulheres, indivíduos com idades avançadas parecem ser mais afetados pela doença, sendo relatado que o pico de surgimento da AR encontra-se na quinta década de vida (ALAMANOS; DROSOS, 2005). Sangha (2000) destaca ainda que, em um levantamento de saúde, apenas 0,3% dos americanos com AR tinha menos de 35 anos, enquanto que, acima de 65 anos, a prevalência de AR na população era maior que 10%. Estima-se que até 2030, devido ao

fenômeno mundial de envelhecimento da população, esses dados continuam crescendo em larga escala (CDC, 2003).

As doenças reumáticas são responsáveis por altos custos sociais e econômicos ao redor do mundo (SANGHA, 2000). Isso se deve ao fato da AR aumentar severamente a incapacidade, diminuir a produtividade e, conseqüentemente, reduzir a qualidade de vida dos pacientes (SANGHA, 2000). A AR é associada a uma redução na atividade laborativa, podendo estar relacionada a aspectos de natureza biopsicossocial (DE CROON, 2004). Além disso, a expectativa de vida na AR pode ser reduzida entre 3-10 anos, dependendo da gravidade e do tempo da doença (ALAMANOS; DROSOS, 2005).

## 2.2 ARTRITE REUMATÓIDE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Na população geral, as DCV lideram a lista das principais causas de morte em todo o mundo, sendo responsáveis por aproximadamente 13 milhões de óbitos a cada ano (MACKAY; MENSAH, 2004). No Brasil, seguindo a tendência mundial, as doenças do aparelho circulatório são as que mais matam anualmente, tendo alcançado um percentual de 28,3% (IBGE, 2009).

Da mesma forma, a DCV é reconhecida como a principal causa de morte na AR (DHAWAN; QUYYUMI, 2008; MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI, 1995; PEREIRA; BORBA NETO, 2008a). Pacientes com AR têm o risco aumentado de sofrer IAM (DHAWAN; QUYYUMI, 2008; SOLOMON, 2003; TORIGOE; LAURINDO, 2006) e, além disso, a ICC parece ser a maior contribuinte para a mortalidade excessiva da doença, tendo um risco duas vezes maior de desenvolvimento, até mesmo no estágio inicial da doença (DHAWAN; QUYYUMI, 2008).

Existe um corpo crescente de evidências sugerindo que a aterosclerose é uma doença inflamatória, resultando de interações entre o endotélio, monócitos e linfócitos (DHAWAN; QUYYUMI, 2008). A estria lipídica, típica na placa aterosclerótica, caracteriza-se pelo infiltrado de macrófagos e linfócitos que, ativados, liberam uma variedade de mediadores inflamatórios como as citocinas, moléculas de adesão e metaloproteinases, resultando em um maior recrutamento de células inflamatórias, migração e proliferação de células endoteliais, agregação plaquetária e liberação de radicais livres (TORIGOE; LAURINDO, 2006). Ademais, o processo inflamatório que ocorre na parede das artérias e contribui para a formação das placas de

aterosclerose apresenta muitas similaridades com os aspectos patológicos encontrados na inflamação da membrana sinovial na AR (PEREIRA; BORBA NETO, 2008b).

A prevalência de aterosclerose na AR foi confirmada em recente estudo, no qual os pacientes foram submetidos à ultra-sonografia de carótidas (TORIGOE; LAURINDO, 2006). Os pacientes com AR demonstraram um aumento na espessura da camada íntima-medial da carótida comum, quando comparados aos controles saudáveis, além disso, o grupo com AR apresentou um maior número de indivíduos com placas ateroscleróticas (PEREIRA et al., 2008; TORIGOE; LAURINDO, 2006).

A rigidez arterial, outro indicador de doença vascular subclínica que está associado com o risco aumentado de DCV, também demonstrou-se anormal em pacientes com AR (DHAWAN; QUYYUMI, 2008). Em adição, a disfunção endotelial foi constatada nesses pacientes ao se observar a redução da complacência arterial e também sua relação com a atividade inflamatória (TORIGOE; LAURINDO, 2006). Portanto, o processo inflamatório na AR pode contribuir tanto para a formação e ruptura da placa aterosclerótica, quanto para o componente trombótico dos eventos agudos coronários (TORIGOE; LAURINDO, 2006).

## 2.3 FATORES DE RISCO - DOENÇA CARDIOVASCULAR

São muitos os fatores de risco tradicionais, amplamente relatados na literatura, que contribuem fortemente para o desenvolvimento e a progressão dos casos de DCV, quando não controlados e/ou minimizados (AACVPR, 2007a, 2007b; MACKAY; MENSAH, 2004).

Dentre os principais fatores de risco não-modificáveis podem ser citados: histórico familiar, idade avançada e sexo masculino. Já entre os fatores de risco denominados modificáveis, destacam-se os seguintes: HAS, DM, dislipidemia, obesidade abdominal, sedentarismo e tabagismo (AACVPR, 2007a, 2007b; MACKAY; MENSAH, 2004). Os fatores de risco modificáveis estão amplamente relacionados ao estilo de vida do indivíduo, sendo necessária uma mudança real de comportamento para que esses sejam minimizados (BALADY et al., 2000).

Acredita-se que 75% dos casos de DCV possam ser explicados pelos fatores de risco tradicionais (MACKAY; MENSAH, 2004).

Entretanto, em cerca de 50% dos pacientes com DAC, os fatores de risco tradicionais como HAS, DM, tabagismo e hipercolesterolemia não são encontrados, o que demonstra a necessidade de um maior entendimento do processo aterosclerótico (ROSS, 1993). O mesmo acontece na AR, onde a maior prevalência de eventos cardiovasculares ocorre, em partes, independentemente dos fatores de risco coronarianos tradicionais (DHAWAN; QUYYUMI, 2008).

Dados do *Framingham Heart Study*, nos primeiros 26 anos de seguimento, demonstraram que 35% dos casos de DAC, ocorreram em indivíduos com níveis de colesterol total abaixo de 200 mg/dL (CASTELLI, 1996), reforçando a idéia de que a aterosclerose é, claramente, uma doença inflamatória e não resulta simplesmente da acumulação de lipídios (ROSS, 1999).

Assim, embora os altos níveis de colesterol sejam relevantes em aproximadamente 50% dos pacientes com DCV, outros fatores devem ser levados em conta. Com isso, podem ser criados novos caminhos para o diagnóstico e o acompanhamento da DCV nos 50% dos indivíduos que não apresentam hipercolesterolemia (ROSS, 1999).

Recentemente, tem surgido uma crescente preocupação com os chamados fatores de risco emergentes, possivelmente relacionados a esse processo. Entre eles, destacam-se: Lipoproteína(a) – relacionada aos parâmetros de lipídios, PCR e Fibrinogênio – marcadores inflamatórios e He – marcador nutricional (RIDKER; STAMPFER; RIFAI, 2001). Esses novos fatores de risco têm sido fortemente investigados, sendo a He, o foco principal deste estudo.

### **2.3.1 Homocisteína**

A He é um aminoácido que contém enxofre (grupo SH-), produzida pelo corpo através da desmetilação da metionina, um aminoácido essencial. A metionina é catabolizada em dois intermediários, S-adenosilmetionina (SAM) e S-adenosilhomocisteína (SAH), respectivamente, que por sua vez é hidrolizado à He e Adenosina. O metabolismo da He pode ocorrer através de duas vias: transulfuração ou remetilação (EIKELBOOM; LONN; GENEST JR, 1999).

A via de transulfuração é predominante quando há metionina em excesso no organismo (FONSECA; GUBA; FINK, 1999), como após uma dieta hiperprotéica (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004). A He

une-se irreversivelmente a serina para formar cistationina, sendo esta reação catalizada pela enzima cistationina- $\beta$ -sintetase (C $\beta$ S) e tendo como cofator dependente, a vitamina B6 (piridoxina) (FONSECA; GUBA; FINK, 1999). Então, a cistationina é hidrolizada para cisteína que, por fim, pode ligar-se a glutationina, ser metabolizada novamente a sulfato ou excretada na urina (WELCH; LOSCALZO, 1998).

Já a remetilação, ocorre quando há um balanço negativo de metionina no organismo (EIKELBOOM; LONN; GENEST JR, 1999), como em uma dieta aprotéica ou em jejum (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004). Nessa via, a He recebe um radical metil (CH $3$ -), transformando-se novamente em metionina. A enzima metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR), dependente do ácido fólico (FOL), cataliza a reação que converte o 5,10-metilenoetetrahidrofolato em 5-metiltetrahydrofolato. Este, por fim, doa um radical metil à He, em uma reação catalizada pela enzima metionina sintetase, dependente da vitamina B12 (cobalamina), formando a metionina. Alternativamente, um grupo metil pode ser doado pela betaina à He, resultando também, em metionina (FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

### 2.3.1.1 Homocisteína e Doença Cardiovascular

A HHe tem sido identificado como fator de risco independente para DCV (BOUSHEY et al., 1995; NYGARD et al., 1995; STAMPFER et al., 1992). Em 1969, McCully (1969) descreveu pela primeira vez, a relação entre HHe, aterosclerose e trombose, em crianças que apresentavam uma deficiência da enzima C $\beta$ S, submetidas à necropsia. A deficiência homozigótica da C $\beta$ S foi associada a níveis elevados (>100  $\mu$ mol/l) de He no plasma e na urina, o que, posteriormente, favoreceu o desenvolvimento da aterosclerose. Além disso, foi relatado que elevações moderadas na concentração de He, também demonstraram um risco aumentado de DCV. Este aumento moderado resultava da deficiência heterozigótica de C $\beta$ S ou de MTHFR.

A prevalência de HHe depende da maneira como esta é definida e avaliada. Geralmente, a HHe é definida usando pontos de corte, por exemplo, acima do Percentil 95 ou mais de dois desvios-padrão acima dos valores médios obtidos com controles saudáveis em jejum (EIKELBOOM; LONN; GENEST JR, 1999).

O valor de referência para níveis normais de He no sangue parece estar entre 5 e 15  $\mu\text{mol/l}$ . A HHe é considerada moderada quando os valores plasmáticos se encontram entre 16-30  $\mu\text{mol/l}$ , intermediária para valores entre 31-100  $\mu\text{mol/l}$  e severa para valores maiores que 100  $\mu\text{mol/l}$  (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999).

A prevalência da HHe está estimada entre 5% e 7% da população geral (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004). Ainda assim, a HHe parece estar presente em 13% dos pacientes com DAC, 35% daqueles com AVC e 47% dos indivíduos com Doença Arterial Periférica (DAP) (MALINOW et al., 1998). O papel da He na AR não tem sido definido, embora dados preliminares tenham demonstrado maiores níveis nesses pacientes (PEREIRA; BORBA NETO, 2008a).

Em indivíduos portadores de DAC, a He plasmática apresentou-se como um fator de mortalidade, independente de fatores de risco tradicionais e da PCR (ANDERSON et al., 2000). Stampfer et al. (1992) demonstraram que homens com a concentração plasmática de He 12% acima do normal, apresentaram cerca de três vezes mais IAM do que aqueles com concentrações inferiores. Em adição, Nygard et al. (1997) publicaram um estudo prospectivo com o intuito de investigar a relação entre He e mortalidade total, entre 587 pacientes com DAC confirmada angiograficamente. Após quase cinco anos de seguimento, encontrou-se uma associação positiva entre as variáveis, sugerindo a concentração de He como uma forte preditora de mortalidade nos pacientes com DAC. Os indivíduos que apresentaram níveis de He acima de 15  $\mu\text{mol/l}$  demonstraram uma mortalidade aumentada, quando comparados com valores de até 9  $\mu\text{mol/l}$ .

Contrariamente, nem todos esses dados são consistentes, sendo necessárias mais investigações apontando que as reduções nos níveis de He plasmática, resultariam em menor risco para DCV (EIKELBOOM; LONN; GENEST JR, 1999). Ainda assim, alguns autores acreditam que, isoladamente, a concentração plasmática de He não serve como um importante preditor de DCV (RIDKER; STAMPFER; RIFAI, 2001), sendo necessária a interação com fatores de risco já existentes e/ou com o diagnóstico prévio da doença, para que essa associação seja confirmada (KNEKT et al., 2001).

### 2.3.1.2 Mecanismo de atuação da homocisteína

O mecanismo pelo qual a HHe está ligada a ocorrência de eventos cardiovasculares continua controverso, embora acredite-se que ela contribua para o aparecimento de aterosclerose e trombose devido aos seguintes fatores: disfunção endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior agregação plaquetária, aumento da oxidação do LDL-C com deposição na parede arterial e, por fim, ativação direta na cascata de coagulação (FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

A He parece causar um efeito tóxico nas células endoteliais por meio da formação de radicais livres derivados do oxigênio, denominados superóxido e peróxido de hidrogênio (HAYWARD et al., 2003). Foi demonstrado que o endotélio pode limitar essa toxicidade causada pela He por meio da liberação de Óxido Nítrico (ON) (HAYWARD et al., 2003), que se une a He para a formação de S-nitroso-homocisteína, evitando a formação de radicais livres de oxigênio (FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

Todavia, essa interação pode diminuir a biodisponibilidade de ON no endotélio (FONSECA; GUBA; FINK, 1999). Acredita-se que essa menor disponibilidade do ON, possa ser um dos fatores centrais da doença vascular, embora haja controvérsias se essa diminuição seria a causa ou o resultado, da disfunção endotelial (NAPOLI; IGNARRO, 2009).

### 2.3.1.3 Determinantes do nível de homocisteína plasmática

No plasma, aproximadamente 70% da He se encontra ligada a proteínas, em torno de 25% combina-se entre si para formar dímeros de homocisteína (homocisteína-homocisteína) e o restante (5%), combina-se com alguns tióis, incluindo a cisteína, para formar dissulfito (homocisteína-cisteína) ou circular como tiol livre (FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

Aspectos genéticos, fisiológicos e o estado de vida podem influenciar a concentração de He plasmática (DE BREE et al., 2002).

A homocistinúria apresenta-se como uma doença autossômica recessiva rara, que, normalmente, resulta na deficiência da enzima C $\beta$ S. Os portadores dessa deficiência genética apresentam HHe severa e outras anormalidades, incluindo uma alta incidência de patologias

vasculares que resultam em morte prematura do indivíduo (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999). O tratamento dos indivíduos com deficiência de CβS, com nutrientes capazes de diminuir os níveis de He no sangue (FOL, vitamina B6 e B12), contribuem para a prevenção de eventos vasculares (DE BREE et al., 2002).

Indivíduos do sexo masculino, assim como os idosos, tendem a apresentar maiores níveis de He no plasma. Com relação ao gênero, essas diferenças podem ser explicadas por um menor consumo de vegetais pelo sexo masculino, por questões genéticas, ou ainda, por diferenças na massa muscular (PANAGIOTAKOS et al., 2005; REFSUM et al., 2006). Da mesma forma, sabe-se que mulheres na pós-menopausa apresentam menores concentrações de estrógeno, demonstrando assim, maiores níveis de He (PANAGIOTAKOS et al., 2005; REFSUM et al., 2006). As razões para maiores níveis de He em indivíduos idosos não estão bem estabelecidas, embora mudanças na função renal estejam certamente envolvidas (REFSUM et al., 2006).

As vitaminas do complexo B (FOL, vitamina B6 e vitamina B12) são co-fatores do metabolismo da He (FONSECA; GUBA; FINK, 1999). A deficiência em algum desses nutrientes, pode acarretar em aumentos na produção de He pelo organismo humano (CLARK, 1998; GRAHAM et al., 1997). Uma maior ingestão desses nutrientes, por meio da dieta ou da suplementação, foram responsáveis por reduções significativas nos níveis de He (BOUSHEY et al., 1995; CLARK, 1998), sugerindo uma relação inversa entre esses fatores (BOUSHEY et al., 1995; GRAHAM et al., 1997; REFSUM et al., 2006). Porém, recomenda-se atualmente, que haja uma reeducação na dieta do paciente antes que seja adotado o tratamento com suplementos vitamínicos (AACVPR, 2007), uma vez que as doses vitamínicas mínimas necessárias ao tratamento ainda não foram bem estabelecidas (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

A HHe também tem sido relatada na AR (ROUBENOFF et al., 1997; WOOLF; MANORE, 2008). Com relação ao tipo de droga utilizada no seu tratamento, o MTX parece diminuir a atividade da doença, entretanto os níveis de FOL também são diminuídos, tendo como consequência disso, um aumento na He plasmática (HAAGSMA et al., 1997; VAN EDE et al., 2002). Esses aumentos podem ser prevenidos também pela suplementação de FOL (DHAWAN; QUYYUMI, 2008).

O estilo de vida também parece influenciar a concentração de He. Fumantes, ativos ou passivos, demonstram maiores valores quando comparados a indivíduos que não fumam (DE BREE et al., 2002;

CHRYSOHOOU et al., 2004). O consumo elevado de álcool e café, também resultam em níveis aumentados no sangue (DE BREE et al., 2002). Da mesma forma, a inatividade física pode ser um fator contribuinte para o aumento na He plasmática (NYGARD et al., 1995).

#### 2.3.1.4 Homocisteína, atividade física e exercício físico.

A prática de exercício físico traz inúmeros benefícios à saúde do indivíduo, diminuindo a morbi-mortalidade associadas as DCV (BLAIR et al., 1989; LEE; HSIEH; PAFFENBARGER JR., 1995; PAFFENBARGER JR. et al., 1986). Muitos estudos têm demonstrado que doses diárias de exercício podem atuar na prevenção e no tratamento dessas doenças, por meio da melhora nos fatores de risco relacionados a elas, tais como: HAS, DM, obesidade, entre outras (THOMPSON et al., 2003).

O exercício físico apresenta-se como a principal ferramenta dentro de um programa de reabilitação cardiovascular, pulmonar e metabólico (ARAÚJO et al., 2004), sendo considerado uma estratégia com boa relação custo-efetividade para o tratamento dessas comorbidades (MORAES, 2005). Entretanto, pouco se sabe ainda, sobre a relação existente entre a AF, a concentração plasmática de He e o aparecimento de DCV, especialmente na AR.

O exercício agudo tem sido reportado em vários estudos, como causador de modestos aumentos nos níveis de He (HERRMANN et al., 2003; KONIG et al., 2003), apesar de alguns dados não concordarem com essa afirmação (WRIGHT; FRANCIS; CORNWELL, 1998). Quanto ao papel do exercício crônico na concentração de He no sangue, os dados continuam bastante controversos.

O “*HORDALAND Homocysteine Study*”, um levantamento populacional realizado por Nygard et al. (1995) com 16.176 sujeitos, foi o primeiro estudo a demonstrar que o nível médio total de He plasmática foi inversamente relacionado com a quantidade de AF praticada no tempo de lazer. A maior diferença foi encontrada entre o grupo mais velho (idades entre 65 e 67 anos) que não realizava AF no tempo livre, comparado aos ativos fisicamente. Entre os indivíduos considerados moderadamente ativos *versus* os ativos fisicamente, não foi encontrada diferença estatística. Já aqueles com altos níveis de AF no lazer, demonstraram níveis médios menores de He plasmática. Dessa forma,

os autores concluíram que a falta de exercício pode ser um dos fatores associados com níveis aumentados de He no plasma.

Em adição, Gaume et al. (2005) demonstraram que homens treinados apresentaram menores valores de He quando comparados aos não-treinados. Da mesma forma, indivíduos treinados apresentaram uma dieta com maior consumo de vitaminas, sendo encontrada uma associação inversa entre ingestão de vitaminas e concentração de He. Esses dados sugerem um efeito combinado entre o exercício crônico e o aumento da ingestão de FOL e vitamina B12, em reduzir os níveis de He e assim, prevenir o surgimento de DCV em pessoas idosas, especialmente.

Em se tratando de estudos experimentais, Randeva et al. (2002) relataram que mulheres jovens, com sobrepeso ou obesas, que apresentavam síndrome policística do ovário (um grupo com risco aumentado para DCV), tiveram seus níveis de He no sangue significativamente diminuídos, após realizarem seis meses de caminhadas moderadas, quando comparadas ao grupo controle (mulheres que não aderiram à caminhada). Os valores apresentados pelo grupo exercício antes e após os seis meses foram  $10.06 \pm 3.22 \mu\text{mol/l}$  e  $7.36 \pm 1.96 \mu\text{mol/l}$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ). Para o grupo controle, não foi encontrado diferença significativa no pré e pós-teste,  $9.79 \pm 3.45 \mu\text{mol/l}$  e  $9.19 \pm 2.83 \mu\text{mol/l}$ , respectivamente ( $p = 0,38$ ).

Da mesma forma, Okura et al. (2007) realizaram um estudo com homens japoneses obesos, buscando verificar se mudanças na massa corporal após 14 semanas de intervenção (sendo um grupo somente dieta e outro dieta + exercício), resultariam em menores concentrações de He no plasma. Os autores concluíram que somente o grupo dieta + exercício apresentou redução significativa nos níveis de He plasmática.

Recentemente, outro trabalho analisou a influência de um programa de exercício resistido na concentração de He. Segundo os autores, após seis meses de intervenção, os grupos submetidos ao treinamento (indivíduos com peso-normal ou sobrepeso/obesidade) tiveram uma redução nos níveis de He quando comparados aos seus controles ( $p = 0.05$ ). Não houve diferença entre os grupos ( $-5.1\%$  normal *versus*  $-5.3\%$  sobrepeso) ( $p = 0.999$ ). A mudança na força muscular também foi relacionada negativamente com a concentração de He, após o período de treinamento ( $r = -0,452$ ;  $p = 0,006$ ). Ainda assim, os autores destacaram que este foi o primeiro estudo a demonstrar que o exercício resistido reduz o estresse oxidativo induzido pelo exercício e a He, independentemente da adiposidade, sugerindo que esse tipo de exercício pode exercer alguma proteção contra os fatores de risco emergentes em

adultos mais velhos, tanto nos normais quanto naqueles com sobrepeso/obesidade (VINCENT, H. K.; BOURGUIGNON; VINCENT, K. R., 2006).

Entretanto, o “*HERITAGE Family Study*” publicado por Okura et al. (2006), demonstrou uma redução significativa nos níveis de He apenas nos indivíduos que se encontravam no grupo HHe, antes das 20 semanas de treinamento aeróbio. Aqueles que apresentaram níveis normais de He no início do estudo tiveram um leve aumento.

Contrariando esses achados, alguns estudos demonstraram que não existe associação positiva entre AF e He. De acordo com um levantamento nutricional e de saúde, denominado “*The ATTICA Study*”, realizado na Grécia durante os anos 2001 e 2002, não foi encontrada associação entre a concentração plasmática de He e o nível de AF praticada no tempo de lazer. Apesar disso, os resultados evidenciaram que a AF aeróbia era associada com menores concentrações de He quando comparada ao treino resistido ou a um estilo de vida sedentário tanto em homens ( $12.0 \pm 2.1$  versus  $13.1 \pm 2.1$  versus  $13.2 \pm 2.1$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p= 0,02$ ), quanto nas mulheres ( $8.0 \pm 2.1$  versus  $10.4 \pm 1.9$  versus  $12.5 \pm 1.8$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p= 0,04$ ). Esses achados continuaram significantes ( $p < 0.05$ ) nos dois gêneros, mesmo quando ajustados para idade, cigarro, consumo de frutas e vegetais, ingestão de álcool e café, Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial, glicose e colesterol (CHRYSOHOOU et al., 2004).

Joubert e Manore (2008), em uma amostra com indivíduos jovens e saudáveis, não encontraram diferença significativa nos níveis de He entre aqueles com altos níveis de AF por semana ( $> 420$  min) (média de  $652 \pm 191$  min/sem. -  $\text{VO}_2\text{máx} = 54.2 \pm 9.7$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), comparados àqueles com baixos níveis ( $< 420$  min.) (média de  $219 + 130$  min/sem -  $\text{VO}_2\text{máx} = 42.8 \pm 8.8$   $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Da mesma forma, um estudo publicado recentemente, não encontrou qualquer relação entre a aptidão cardiorrespiratória e a concentração de He no sangue ( $p= 0,09$  para homens e  $p= 0,62$  para mulheres) (DANKNER et al., 2009).

Essa afirmação também pareceu ser verdadeira em um estudo com design experimental. Duncan et al. (2004) demonstraram que indivíduos que realizaram caminhadas de 30 minutos, durante seis meses, tiveram seus níveis de He aumentados, tanto naqueles que se exercitaram com intensidade moderada, quanto nos de alta intensidade. Todavia, esse aumento foi dependente da intensidade, sendo significativo apenas nos grupos de intensidades elevadas ( $p < 0,003$ ).

Com relação ao nível de AF e a concentração plasmática de He em indivíduos com AR, foi encontrado um único estudo publicado

recentemente. O trabalho teve um design transversal e sugeriu que a inatividade física na AR, demonstrou uma piora no perfil de risco cardiovascular, em comparação aos ativos fisicamente (METSIOS et al., 2009).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

Este estudo caracterizou-se, quanto aos seus objetivos, como uma pesquisa descritiva, do tipo correlacional. Estudos descritivos servem para descrever as características de certa população ou fenômeno ou estabelecer relações entre as variáveis (GIL, 2010). Segundo Thomas e Nelson (2002), a pesquisa correlacional coleta dados sobre duas ou mais variáveis nos mesmos sujeitos e determina as relações entre essas variáveis.

O estudo apresentou ainda um delineamento transversal. As pesquisas de corte transversal fornecem uma informação pontual de uma situação, visto que a coleta de dados é realizada uma única vez, podendo ser usado também, para descrever associações entre as variáveis (FERRARI et al., 2011).

#### 3.2 SUJEITOS DA PESQUISA

Participaram do presente estudo 63 indivíduos, de ambos os sexos, previamente diagnosticados com AR, pacientes do Ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Contudo, registrou-se uma perda amostral de 20,6% (n= 13), visto que nem todos os sujeitos previamente coletados realizaram os exames de sangue no prazo estipulado de até três meses após a primeira consulta, impossibilitando, desse modo, a participação nesse estudo. Posteriormente, frente ao pequeno número de homens participantes (n= 6), optou-se por retirá-los do estudo, visto que não seria possível verificar com precisão a influência do sexo nas variáveis estudadas, bem como algumas variáveis poderiam estar sendo superestimadas ou subestimadas pelo sexo feminino, devido à presença desses sujeitos na amostra. Sendo assim, 44 mulheres fizeram parte da amostra final.

Os critérios de inclusão para a participação no estudo foram: 1) ter idade igual ou superior a 20 anos e 2) apresentar o diagnóstico de AR há pelo menos um ano, estando de acordo com os critérios da *American Rheumatism Association* (ARA) (ARNETT et al., 1987) e do consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) (BERTOLO et al., 2007).

O método de amostragem foi não-probabilístico, do tipo casual-sistemático. Considera-se a ocasionalidade da amostra, visto que foram convidados a participar, todos os pacientes que tinham consultas agendadas nos dias de coleta de dados, podendo compreender qualquer um dos sujeitos da população do estudo.

### 3.3 INSTRUMENTOS DE PESQUISA

#### 3.3.1 Avaliação antropométrica

**Estatura** – A variável estatura foi avaliada por meio de um estadiômetro de marca Sanny – Modelo ES 2060.

**Massa Corporal** – A variável massa corporal foi avaliada por meio de uma balança de marca TOLEDO - Modelo 2086 PP.

**Índice de Massa Corporal** – Utilizando-se as variáveis estatura e massa corporal, foi calculado o IMC<sub>2</sub> por meio da seguinte fórmula:  $IMC = \text{massa corporal} / \text{estatura}^2$  (kg/m<sup>2</sup>), conforme proposto pela *World Health Organization* (WHO, 2000).

#### 3.3.2 Dosagem dos marcadores sanguíneos

**Homocisteína** – As amostras de plasma foram separadas em dois tubos de ensaio com EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético) e mantidas sob refrigeração até a centrifugação por 5 minutos, a 3000 rpm, sendo armazenadas até o momento da análise. Para a determinação dos níveis de homocisteína plasmática, o ensaio imunoenzimático foi realizado com o uso de equipamento de quimioluminescência automática, modelo Immulite 2000 ® - Siemens. Foram considerados valores normais de referência os resultados entre 5 e 15 µmol/l (MALINOW; BOSTOM; KRAUSS, 1999).

**Ácido Fólico** – A dosagem de folato sérico foi realizada após a coagulação do sangue e centrifugação das amostras, retirando-se

alíquotas de 1,0 ml de soro. Para determinação quantitativa de folato no soro, utilizou-se o ensaio imunoenzimático que quantifica o folato preso às proteínas de ligação, por meio do equipamento de quimioluminescência automática, modelo Immulite® 2000 – Siemens. Foram considerados valores normais de referência os resultados entre 3 e 17 ng/ml (IMNAS, 1998).

### 3.3.3 Questionários

**Capacidade Funcional/Qualidade de Vida** – Para a avaliação da capacidade funcional/qualidade de vida dos pacientes com AR, foi aplicado o *Health Assessment Questionary* (HAQ), validado na língua Portuguesa por Ferraz et al., (1990). O HAQ analisa a severidade da doença, por meio de oito áreas das funções diárias de um indivíduo (PEREIRA, 2006). O paciente relata sua dificuldade em realizar cada atividade em uma escala de zero a três, sendo que o maior escore em cada uma das oito áreas é somado e a sua média aritmética resulta no escore total do HAQ. O escore varia de zero (excelente função) a três (muito ruim).

**Nível de Atividade Física** – O questionário utilizado na avaliação do nível de AF habitual do indivíduo foi o *International Physical Activity Questionnaire – IPAQ*, Versão 8, forma curta. Essa versão, na língua Portuguesa, foi validada no Brasil por Matsudo et al., (2001). Os autores observaram que as formas longa e curta apresentaram reprodutibilidade similar, com preferência dos entrevistados pela forma curta. O coeficiente de correlação para a forma curta demonstrou-se moderado ( $r=0,75$ ).

Por meio do questionário IPAQ, pode ser calculado o volume de AF realizada pelo indivíduo em uma semana habitual. Neste estudo, optou-se por apresentar a variável nAF de forma contínua, referente ao Equivalente Metabólico (MET). Os METs são múltiplos da taxa metabólica de repouso e um MET-minuto é calculado multiplicando-se o MET de uma atividade pelos minutos realizados. Os escores de MET-minuto são referentes a uma pessoa de 60 kg. Pode-se obter o gasto calórico a partir do MET-minuto, por meio da seguinte equação: MET-minutos x [peso (kg) / 60]. Recomenda-se que os dados sejam apresentados em MET-minuto/semana (MET-min/sem.), como forma de padronização (IPAQ, 2005).

### 3.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no Ambulatório de Artrite Reumatóide, do HU/UFSC, durante os meses de setembro a dezembro de 2010. Os indivíduos foram submetidos a uma entrevista, na qual foram obtidos dados referentes à caracterização da amostra, AR e hábitos de vida, seguida da aplicação dos questionários para avaliar a capacidade funcional (HAQ) e o nAF (IPAQ) e de uma avaliação antropométrica. A dosagem dos marcadores sanguíneos He e FOL foi realizada no laboratório de análises clínicas do mesmo hospital.

### 3.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

O presente estudo intitulado "Relação entre o Nível de Atividade Física e a Concentração Plasmática de Homocisteína em Mulheres com Artrite Reumatóide" foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina, tendo sido aprovado (Processo 704/2010 FR 323200) de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, em 26 de abril de 2010.

Foram convidados a participar da pesquisa os pacientes com consulta agendada no ambulatório de AR do HU, durante o período determinado para a coleta de dados. O convite foi feito pelo médico reumatologista no momento da consulta. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme exigência do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC. Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão recebiam a requisição para a realização dos exames sanguíneos no laboratório de análises clínicas do HU/UFSC, visando à obtenção dos seguintes marcadores: He e FOL.

Após essa etapa, os pacientes eram encaminhados a uma sala para que pudesse ser feita a entrevista, na qual se registravam dados referentes à caracterização da amostra, AR e hábitos de vida. Além disso, respondiam aos dois questionários em questão, HAQ e IPAQ. Por fim, os pacientes eram submetidos à avaliação antropométrica, com registro das seguintes variáveis: estatura e massa corporal.

Depois de realizarem os exames solicitados, os pacientes voltaram ao médico para a consulta de retorno, período esse que variou de um a três meses. Nesse dia, os resultados referentes às análises

sanguíneas de He e FOL eram registrados no prontuário dos pacientes. Posteriormente, obtiveram-se esses dados por meio da análise desses prontuários. De posse dos resultados, iniciou-se o tratamento estatístico e a análise de dados.

### 3.6 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foi criado um banco de dados utilizando-se o programa Microsoft Office Excel® 2007. Posteriormente, o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*® (SPSS, versão 15.0) foi utilizado na análise dos dados. Para a caracterização da amostra, utilizou-se a estatística descritiva. Os dados foram apresentados em média ( $\bar{x}$ )  $\pm$  desvio padrão (dp) para as variáveis quantitativas e frequência absoluta (f) e relativa (%) para as variáveis qualitativas.

Foram tratadas como quantitativas as seguintes variáveis: estatura, massa corporal, idade, IMC, tempo de AR (tAR), HAQ, nAF, He e FOL. As variáveis qualitativas foram: escolaridade, renda familiar, estado civil, MTX e tabagismo.

A inferência estatística foi utilizada para as demais análises. Realizou-se a correlação de Pearson para verificar as seguintes associações: tAR x HAQ; nAF x HAQ; He x FOL e; nAF x He. Além disso, na tentativa de se prever valores da variável dependente (He) em função das variáveis independentes (nAF, idade, IMC, MTX, tabagismo e FOL) foi realizada uma regressão linear múltipla. Buscou-se, dessa forma, identificar o quanto a concentração de He plasmática poderia ser afetada pelas mudanças nas variáveis independentes. O método de seleção escolhido foi o *Backward*. Inicialmente, todas as variáveis foram incorporadas ao modelo e, a cada etapa, aquela com maior valor de “p” era eliminada. O processo foi interrompido quando não houve mais nenhuma eliminação, sendo definido o modelo final com as variáveis restantes. O nível de significância adotado para todas as análises foi de  $p < 0,05$ .



## 4 RESULTADOS

O perfil antropométrico e sócio-demográfico da amostra foi descrito na tabela 1.

<b>Tabela 1.</b> Perfil antropométrico e sócio-demográfico da amostra. Variáveis quantitativas em média (x) e desvio padrão (dp); qualitativas em frequência absoluta (f) e relativa (%).		
<b>Variáveis</b>	<b>x ± dp</b>	<b>f (%)</b>
<b>Idade (anos)</b>	<b>53,6 ± 11,2</b>	
<b>Estatura (m)</b>	<b>1,56 ± 0,07</b>	
<b>Massa corporal (kg)</b>	<b>66,5 ± 13,9</b>	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27,3 ± 5,5</b>	
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto/Fundamental Incompleto		<b>14 (32)</b>
Fundamental completo		<b>19 (43)</b>
Médio completo		<b>7 (16)</b>
Superior completo		<b>4 (9)</b>
<b>Renda familiar</b>		
Menor que 3 SM		<b>39 (89)</b>
Entre 3-6 SM		<b>3 (7)</b>
Entre 6-10 SM		<b>2 (5)</b>
Maior que 10 SM		<b>0 (0)</b>
<b>Estado civil</b>		
Solteiro		<b>9 (20)</b>
Casado/Vive junto		<b>25 (57)</b>
Divorciado/Separado		<b>4 (9)</b>
Viúvo		<b>6 (14)</b>

IMC = Índice de Massa Corporal; SM = Salário-mínimo.

A média de idade apresentada pelas mulheres foi de  $53,6 \pm 11,2$  anos. A estatura e a massa corporal foram em média  $1,56 \pm 0,07$  m e  $66,5 \pm 13,9$  kg, respectivamente. O estado nutricional, calculado por meio do IMC, registrou um valor médio de  $27,3 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, sendo classificado como “sobrepeso”, segundo a WHO (WHO, 2000).

Quanto à escolaridade, as opções “analfabeto/fundamental incompleto” e “fundamental completo”, foram as mais citadas, apresentando 14 e 19 respostas, respectivamente. Na variável renda familiar, a grande maioria (89%) relatou viver com menos de três SM mensais. Já em relação ao estado civil dos participantes, a maior parte da amostra (57%) era casada ou vivia junto com o parceiro. Na tabela 2, encontram-se as variáveis relacionadas à AR e de hábitos de vida.

**Tabela 2.** Variáveis relacionadas à Artrite Reumatóide (AR) e de hábitos de vida.

Variáveis quantitativas em média (x) e desvio padrão (dp); qualitativas em frequência absoluta (f) e relativa (%).

Variáveis	x ± dp	f (%)
<b>Relacionadas à AR</b>		
<b>MTX</b>		
Não		<b>6 (14)</b>
Sim		<b>38 (86)</b>
<b>tAR (anos)</b>	<b>12,9 ± 7,7</b>	
<b>HAQ (score)</b>	<b>1,1 ± 0,8</b>	
<b>Hábitos de vida</b>		
<b>nAF (MET-min./sem.)</b>	<b>1005,8 ± 1453,3</b>	
<b>Tabagismo</b>		
Nunca fumou		<b>26 (59)</b>
Fumante/Ex-fumante		<b>18 (41)</b>

MTX= Metotrexato; tAR = tempo de Artrite Reumatóide; HAQ = *Health Assessment Questionary*; nAF = nível de Atividade Física.

Com relação ao uso de MTX, 38 mulheres utilizavam a droga para o tratamento da AR, representando 86% da amostra. Cabe ressaltar que todos que faziam uso do MTX, também suplementavam o FOL. Quanto ao tAR os sujeitos apresentavam o diagnóstico da doença por um período médio de  $12,9 \pm 7,7$  anos. Por fim, a capacidade funcional, avaliada por meio do questionário HAQ, apresentou o escore de  $1,1 \pm 0,8$ . Não foi encontrada associação entre o tAR e o HAQ ( $r= 0,098$ ;  $p= 0,525$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre as variáveis analisadas.

Nível de significância:  $p < 0,05^*$

Variáveis	r	p
tAR x HAQ	0,098	0,525
nAF x HAQ	-0,391	0,009*
He x FOL	-0,155	0,317
nAF x He	0,003	0,982

tAR = tempo de Artrite Reumatóide; HAQ = *Health Assessment Questionary*; nAF = nível de Atividade Física; He = homocisteína; FOL = ácido fólico.

Dois aspectos relacionados aos hábitos de vida foram avaliados, sendo estes: nAF e tabagismo. Quanto ao nAF habitual, o volume médio apresentado pelos sujeitos foi de  $1005,8 \pm 1453,3$  MET-min/sem.. Já o gasto calórico semanal foi de  $1131,1 \pm 1746,8$  kcal/sem.. Foi encontrada uma associação inversa entre o nAF e o HAQ ( $r= -0,391$ ;  $p= 0,009$ ).

Na variável tabagismo, o indivíduo foi classificado em “fumante” (se fuma ou é ex-fumante) ou “não-fumante” (se nunca fumou); 59% relatou nunca ter fumado, enquanto que, os 41% restantes, fumavam atualmente ou haviam deixado de fumar.

Os sujeitos apresentaram uma concentração de He plasmática média de  $9,5 \pm 3,8 \mu\text{mol/l}$ . A prevalência de HHe (acima de  $15 \mu\text{mol/l}$ ) encontrada na amostra foi de 7%. Com relação ao FOL, o valor médio encontrado foi de  $14,4 \pm 5,8 \text{ ng/ml}$  (Tabela 4). Não houve correlação linear entre essas duas variáveis ( $r = -0,155$ ;  $p = 0,317$ ).

**Tabela 4.** Concentração plasmática de homocisteína (He) e ácido fólico (FOL).

Variáveis em média (x) e desvio padrão (dp).

Variáveis	x $\pm$ dp
He ( $\mu\text{mol/l}$ )	9,5 $\pm$ 3,8
FOL (ng/ml)	14,4 $\pm$ 5,8

Da mesma forma, a concentração de He não esteve associada ao nAF no presente estudo ( $r = 0,003$ ;  $p = 0,982$ ). Na tentativa de se buscar o melhor modelo de predição para a variável dependente (He), foi realizada uma regressão linear múltipla, no qual foram tratados como variáveis independentes os seguintes fatores: nAF, idade, IMC, MTX, tabagismo e FOL. Todavia, somente as variáveis idade e tabagismo permanecerem no modelo final, sendo consideradas efetivas em explicar aproximadamente, 30% da variação na concentração plasmática de He (R-quadrado ajustado 0,299;  $p < 0,001$ ) (Tabela 5 e 6).

**Tabela 5.** Variáveis que permaneceram no modelo final de Regressão.

Nível de significância:  $p < 0,05^*$

Variáveis	R-quadrado ajustado	p
Idade; Tabagismo	0,299	<0,001*

**Tabela 6.** Modelo de Regressão Linear Múltipla.

Método de seleção *Backward*<sup>†</sup> - Nível de significância:  $p < 0,05$  para permanência e  $p < 0,10$  para retirada do modelo.

**Variável dependente: He**

<b>Etapa</b>		<b>p</b>
<b>1</b>	<b>nAF</b>	<b>,527</b>
	<b>Idade</b>	<b>,006</b>
	<b>IMC</b>	<b>,602</b>
	<b>MTX</b>	<b>,697</b>
	<b>FOL</b>	<b>,236</b>
	<b>Tabagismo</b>	<b>,003</b>
<b>2</b>	<b>nAF</b>	<b>,454</b>
	<b>Idade</b>	<b>,005</b>
	<b>IMC</b>	<b>,628</b>
	<b>FOL</b>	<b>,256</b>
	<b>Tabagismo</b>	<b>,002</b>
<b>3</b>	<b>nAF</b>	<b>,445</b>
	<b>Idade</b>	<b>,005</b>
	<b>FOL</b>	<b>,266</b>
	<b>Tabagismo</b>	<b>,002</b>
<b>4</b>	<b>Idade</b>	<b>,005</b>
	<b>FOL</b>	<b>,244</b>
	<b>Tabagismo</b>	<b>,002</b>
<b>5 (Modelo Final)</b>	<b>Idade</b>	<b>,005</b>
	<b>Tabagismo</b>	<b>,002</b>

<sup>†</sup>A variável com maior valor de “p” era eliminada a cada etapa.

He = homocisteína; nAF = nível de Atividade Física; IMC = Índice de Massa Corporal; MTX= Metotrexato; FOL = ácido fólico.



## 5 DISCUSSÃO

A idade média dos sujeitos foi de  $53,6 \pm 11,2$  anos. Conforme pesquisas publicadas anteriormente, a AR atinge, com maior frequência, pessoas com idades em torno de 50 anos (ALAMANOS; DROSOS, 2005; SANGHA, 2000), corroborando assim, com os achados desse estudo.

Da mesma forma que a doença acomete principalmente indivíduos mais velhos, as mulheres apresentam uma maior prevalência de AR, quando comparadas aos homens, podendo estar associada a fatores hormonais e reprodutivos, apesar de não estar totalmente claro como o gênero influencia na AR (ALAMANOS; DROSOS, 2005). Essa prevalência aumentada pôde ser observada também nesse estudo, no qual os pacientes do sexo feminino foram a maioria (88%), optando-se assim, pela retirada dos indivíduos do sexo masculino ( $n=6$ ).

Os sujeitos apresentaram um IMC médio de  $27,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ . Dessa forma, o estado nutricional dos pacientes foi classificado como “sobrepeso”, segundo os critérios de classificação da WHO (2000). Valores semelhantes ( $26.5 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$ ) foram encontrados em um estudo publicado recentemente (METSIOS et al., 2009). Foi relatado que as mulheres com valores de IMC mais altos, tem um risco relativo de 1,4 (IC 95%= 1.0–2.0) para a incidência de AR, comparadas àquelas no menor quartil (VOIGT et al., 2004).

Em adição aos fatores idade, sexo e IMC, a escolaridade e o nível sócio-econômico têm sido sugeridos como fatores de pré-disposição para AR. Em relação aos anos de estudos, a grande maioria dos participantes havia, no máximo, completado o ensino fundamental. Segundo relatos na literatura, piores respostas clínicas têm sido encontradas em pacientes com menores níveis de educação formal (CALLAHAN; PINCUS, 1988; PINCUS; CALLAHAN, 1985), podendo até mesmo, ser um potencial preditor de mortalidade na AR (PINCUS et al., 2004).

O fator sócio-econômico foi avaliado nesse estudo por meio da renda familiar. Observou-se que 89% da amostra vivia com menos de três salários-mínimos ao mês. Foi demonstrada previamente a influência do nível-sócio econômico nos resultados clínicos da AR, no qual, níveis menores foram associados a uma piora no curso clínico da doença (ERAS, 2000). Os dados apresentados nesse estudo, referentes à escolaridade e renda já eram esperados, uma vez que a população do estudo compreendia os pacientes usuários do Sistema Único de Saúde – SUS/Brasil.

Quanto ao estado civil, boa parte das mulheres relatou ser “casado/viver junto” com o parceiro, representando 57% da amostra. Embora pouco se tenha discutido sobre sua influência na AR, um recente estudo com 255 pacientes após controle por severidade da doença e variáveis demográficas, demonstrou que aqueles que eram casados e relatavam um casamento sem dificuldades, apresentaram menores níveis de dor e menor deficiência física ou psicológica, quando comparados aos pacientes solteiros ou àqueles casados, porém com dificuldades no casamento (REESE et al., 2010).

Das 44 mulheres participantes da pesquisa, 38 faziam uso do MTX como parte do seu tratamento para AR. Atualmente, o MTX é considerado fármaco padrão no tratamento da AR, sendo apontado como a droga modificadora do curso da doença (DMCD) melhor tolerada pelos pacientes. Sua capacidade em reduzir sinais e sintomas de atividade da AR e causar melhora no estado funcional foi previamente demonstrada, além de bloquear a progressão das lesões radiográficas (BÉRTOLO et al., 2007).

O *American College of Rheumatology* (ACR) sugere que a administração do MTX deva ser associada ao uso de FOL (1 a 2 mg/dia), visando minimizar possíveis efeitos adversos relacionados ao uso da droga (ACR, 2002). No presente estudo, todos aqueles que faziam uso do MTX, também suplementavam o FOL.

Os pacientes do estudo apresentaram um tAR médio de  $12,9 \pm 7,7$  anos. Esse achado deve ser levado em consideração na AR, visto que dados anteriores demonstraram que indivíduos com maior duração da doença, não respondem tão bem ao tratamento, em comparação aos pacientes com o diagnóstico recente (ANDERSON et al.; 2000). Ademais, a diminuição na capacidade funcional, ao longo do tempo, é um importante resultado na AR (PINCUS et al., 1984). Desse modo, um dos focos do seu tratamento tem sido restaurar a capacidade funcional dos pacientes, fortemente relacionada com altos custos financeiros ao sistema de saúde e com o afastamento das atividades laborais (LIANG et al., 1984).

A capacidade funcional na AR é comumente avaliada por meio do questionário HAQ. Esse tem se mostrado um excelente preditor de incapacidade laborativa, de artroplastia e de mortalidade (WOLFE; MICHAUD; PINCUS, 2004), o que demonstra sua importância na área acadêmica e na prática clínica. No presente estudo, o escore demonstrado no HAQ foi de  $1,1 \pm 0,8$ . Valores similares foram encontrados recentemente, também em pacientes com AR (HÄKKINEN, 2005; HÄKKINEN, 2006). Considerando que o escore

do questionário varia de zero (excelente função) a três (muito ruim), considera-se a amostra em questão com boa capacidade funcional.

O tAR também parece influenciar na capacidade funcional, sendo esperada uma melhora em menor escala nas atividades da vida diária dos pacientes com AR estabelecida há anos (ALETAHA; WARD, 2006). Isso pode ser explicado pelo fato de que, em pacientes recentes, a capacidade funcional associa-se mais fortemente com a atividade da doença, enquanto que na doença tardia, está mais associada ao dano muscular (WELSING, 2001). Entretanto, esses dados são contrários aos achados desse estudo, visto que não foi encontrada associação inversa entre o tAR e o HAQ ( $r=0,098$ ;  $p=0,525$ ).

O nAF foi avaliado por meio do questionário IPAQ-curto. Os pacientes demonstraram em média um volume semanal de atividade de  $1005,8 \pm 1453,3$  MET-min/sem.. Esse resultado esteve abaixo do valor encontrado por Metsios et al. (2009) utilizando a versão longa do IPAQ, no qual o gasto energético médio dos pacientes foi de 1743,5 MET-min/sem..

O exercício físico é apontado como sendo seguro e eficaz no tratamento da AR, sem causar danos as articulações ou piorar a atividade da doença (BÉRTOLO et al., 2007; DE JONG; VLIELAND, 2005; GUY, 2008; NEUBERGER et al., 1997; MINOR et al., 1989; VAN DEN ENDE et al., 1998; HÄKKINEN, 2004). Contudo, em relação ao nAF e ao gasto energético, poucos estudos abordaram o tema. Apesar disso, é consenso geral que na AR, o gasto energético parece ser reduzido, quando comparado à população geral, devido principalmente à presença de dores nas articulações, mobilidade reduzida, fadiga excessiva e pela diminuição da força, resistência e massa muscular (GUY, 2008).

Mancuso et al. (2007) confirmaram essas evidências ao constatarem que pacientes com AR apresentaram um menor gasto calórico semanal ( $1474 \pm 1198$  versus  $1958 \pm 1940$ ;  $p=0,003$ ) (kcal/sem), quando comparados aos indivíduos saudáveis, com a maior parte dessa diferença sendo atribuída a uma redução na caminhada. Os autores destacaram que um aumento nessa atividade deve ser prioridade quando se busca a melhora do perfil de risco cardiovascular na AR.

Da mesma forma, pacientes com AR foram considerados insuficientemente ativos, segundo um levantamento envolvendo 5235 indivíduos de 21 países. A inatividade física foi associada ao sexo feminino, idade avançada, baixo grau de escolaridade, obesidade, comorbidades, baixa capacidade funcional e altos níveis de atividade da doença, dor e fadiga (SOKKA et al., 2008). Em contraste a esses dados,

o *Nurses Health Study* não demonstrou diferença significativa no nAF entre mulheres com e sem AR diagnosticada (SOLOMON, 2004).

Considerando que os indivíduos com AR tem uma prevalência aumentada de DAC em comparação aos saudáveis, o achado desse estudo referente ao gasto calórico semanal médio ( $1131,1 \pm 1746,8$  kcal/sem.), não seria considerado suficiente para o controle da doença. Segundo Hambrecht (1993), o dispêndio energético referente à AF e/ou exercício físico em torno de 1500 a 2200 kcal/sem., esteve associado com a ausência de mudanças ou com uma reversão nas lesões ateroscleróticas coronarianas, respectivamente. Quando esses valores estiveram abaixo de 1000 kcal/sem. gastas com a atividade física, foi associado a uma progressão da coronariopatia.

Existe uma forte evidência sugerindo que o exercício físico de baixa a alta intensidade, de diversos tipos, é efetivo na melhora da capacidade funcional na AR (METSIOS, 2008). Níveis insuficientes de atividade física dificultam a realização das atividades da vida diária, diminuem a independência e causam a adoção de um estilo de vida sedentário, resultando em um impacto psicossocial negativo e um aumento no risco de DCV (GUY, 2004). Os achados do presente estudo corroboraram essa afirmação, sendo encontrada uma associação inversa entre o nAF e o HAQ (capacidade funcional) ( $r = -0,391$ ;  $p = 0,009$ ).

Com relação ao tabagismo, os “não-fumantes” foram maioria na amostra. O consumo de cigarro é um fator de risco estabelecido para a aterosclerose, além de ser associado ao desenvolvimento e severidade da AR (MARADIT-KREMERS et al., 2005). Recentemente, foi relatado que o tabagismo é um importante fator de risco evitável para a AR, sendo que o risco aumentado é dependente da quantidade de cigarros e do genotipo (KÄLLBERG et al., 2011).

A concentração plasmática de He ( $9,5 \pm 3,8$   $\mu\text{mol/l}$ ) esteve dentro dos valores normais de referência (entre 5 e 15  $\mu\text{mol/l}$ ). Em adição, foi relatado que indivíduos do sexo feminino poderiam apresentar como referência, valores entre 6 e 12  $\mu\text{mol/l}$ , corroborando também, com os achados desse estudo (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004). Com relação a a prevalência de HHe (acima de 15  $\mu\text{mol/l}$ ), o valor de 7% encontrado na amostra, esteve de acordo com a prevalência demonstrada na população geral, entre 5 e 7% (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

Níveis de He semelhantes ao do estudo foram encontrados recentemente por Metsios et al. (2009), também em pacientes com AR, com idade média de 60 anos (10.0  $\mu\text{mol/l}$ ). Ainda assim, um estudo realizado com mulheres, com idades acima de 54 anos, constatou que a He plasmática foi maior no grupo com AR, comparada ao grupo

controle (mulheres saudáveis) ( $12.1 \pm 5.5 \mu\text{mol/l}$  versus  $8.5 \pm 2.8 \mu\text{mol/l}$ , respectivamente;  $p=0,02$ ) (WOOLF; MANORE, 2008).

Em relação ao FOL, o resultado encontrado ( $14,4 \pm 5,8 \text{ ng/ml}$ ) também esteve dentro do nível sanguíneo considerado normal (valores de referência entre 3 e 17 ng/ml). Apesar de haver relatos anteriores, descrevendo a existência de uma associação inversamente proporcional entre a concentração de FOL e os níveis de He (BOUSHEY et al., 1995; GRAHAM et al., 1997; REFSUM et al., 2006), tal relação não foi encontrada nesse estudo ( $r=-0,155$ ;  $p=0,317$ ). Independentemente da origem da HHe, o FOL parece ser eficaz na redução da He elevada, sugerindo-se que a fortificação de grãos com FOL seja uma importante estratégia política para prevenir esse aumento. Embora um pouco menos efetiva do que a fortificação de grãos, a suplementação de FOL também pode ser um meio para o controle da He, prevenindo assim os riscos de aterosclerose (BOUSHEY et al., 1995).

Nygaard et al. (1995) demonstraram pela primeira vez, em um levantamento populacional, que indivíduos com um maior nAF praticado no tempo de lazer tendem a apresentar menores valores de He no sangue. Todavia, os achados deste estudo não estão de acordo com essa afirmação ( $r=0,003$ ;  $p=0,982$ ).

Recentemente, outros estudos também não encontraram relação entre o nAF e a He plasmática. De acordo com o “*The ATTICA Study*”, não houve associação entre a concentração de He e o nAF praticado no tempo de lazer (CHRYSOHOOU et al., 2004). Em adição, não foi encontrada diferença significativa nos níveis de He entre aqueles com altos níveis de AF por semana e aqueles com baixos níveis (JOUBERT; MANORE, 2008). Dankner et al. (2009) também relataram não haver qualquer relação entre a aptidão cardiorrespiratória e a concentração de He no sangue. Por fim, Di Santolo et al. (2009), avaliando a influência da prática de AF recreacional por mulheres jovens e saudáveis na concentração de He, não demonstraram associação entre a variável tempo de exercício e a He plasmática.

Ainda não está claro na literatura, como o exercício físico poderia influenciar nas respostas sanguíneas de He. Uma das hipóteses é que esse seria capaz de aumentar a biodisponibilidade de ON nas células endoteliais (HAMBRECHT et al., 2003; IGNARRO; BALESTRIERIB; NAPOLI, 2007). A He se une ao ON, o que evita a formação de radicais livres, diminuindo seu efeito tóxico no endotélio. Entretanto, essa interação pode limitar a biodisponibilidade de ON (FONSECA; GUBA; FINK, 1999), podendo essa limitação ser um dos fatores centrais da doença vascular, embora se discuta ainda, se ela seria a causa ou o

resultado da disfunção endotelial (NAPOLI; IGNARRO, 2009).

Nesse sentido, Hambrecht et al. (2003) comprovaram pela primeira vez em humanos, que um programa de exercício físico realizado em pacientes sintomáticos com DAC, favoreceu uma maior atividade da enzima ON sintetase endotelial (eNOS) e uma produção de ON aumentada no endotélio.

Hayward et al. (2003), em seu experimento realizado com ratos, demonstraram haver uma melhora na função endotelial mesmo após a exposição a um nível elevado de He. Essa melhora se deu, segundo os autores, devido à prática de exercício físico capaz de aumentar a disponibilidade de ON, conduzindo a uma redução nas complicações associadas à HHe. Assim, o treinamento com exercício parece ser uma das maneiras de se aumentar a biodisponibilidade de ON, podendo trazer benefícios à proteção vascular (IGNARRO; BALESTRIERIB; NAPOLI, 2007).

Assim, não se sabe ao certo a verdadeira influência da prática de AF nos níveis plasmáticos de He e quais os mecanismos fisiológicos poderiam estar envolvidos nesse processo, incluindo o papel do ON. Apesar de alguns estudos terem demonstrado menores valores de He nos indivíduos que apresentaram uma melhor aptidão cardiorrespiratória e/ou maior nível de AF, sugerindo uma associação inversa entre essas variáveis (NYGARD et al., 1995; GAUME et al., 2005), outros dados, a somar o presente estudo, não corroboraram essa afirmação (CHRYSOHOOU et al., 2004; JOUBERT; MANORE, 2008; DANKNER et al., 2009; DI SANTOLO et al., 2009).

Quando as variáveis independentes foram acrescentadas ao modelo de regressão linear múltipla, apenas a idade e o tabagismo foram significativos e permaneceram no modelo final, sendo efetivos em explicar aproximadamente 30% das variações na concentração de He plasmática.

O fator idade tem sido relatado como modificador dos níveis de He no plasma, tendo sido encontrado maiores níveis em pessoas mais velhas (REFSUM et al., 2006), corroborando assim, com os achados desse estudo. Da mesma forma, dados anteriores demonstraram que o consumo de cigarro também pode contribuir para uma resposta aumentada de He no sangue, podendo estar associada a uma redução nas vitaminas do complexo B (O'CALLAGHAN et al., 2002). Ainda assim, fatores genéticos e a menor disponibilidade de ON parecem estar envolvidos nesse processo (BROWN et al., 2004). Foi relatado que a redução na quantidade de cigarros não é suficiente para a redução nos

níveis de He, sendo necessário a cessação do consumo de cigarros para tal (STEIN et al., 2002).

O IMC também esteve forte e inversamente associado a níveis adversos de marcadores lipídicos e inflamatórios, incluindo a He, em uma amostra com mulheres saudáveis (MORA et al., 2006). Todavia, parece haver um efeito paradoxo entre o IMC e a mortalidade cardiovascular na AR (ESCALANTE; HAAS; RINCÓN, 2005). Apesar de a obesidade ser considerada um fator de risco independente para o surgimento de DCV, achados anteriores demonstraram uma mortalidade cardiovascular aumentada nos sujeitos que apresentavam menores valores de IMC, em especial abaixo de  $20 \text{ kg/m}^2$ , quando comparados com valores superiores a  $30 \text{ kg/m}^2$ . (MARADIT-KREMERS et al., 2005; ESCALANTE; HAAS; RINCÓN, 2005). Sugere-se que esse efeito possa ser mediado, em partes, pela presença de comorbidades (ESCALANTE; HAAS; RINCÓN, 2005). Nesse estudo, não houve influência do IMC nos níveis plasmáticos de He.

Ainda assim, o uso do MTX no tratamento da AR e a suplementação de FOL, não foram significativos para permanecer no modelo de regressão final. Apesar de haver dados descrevendo uma relação inversamente proporcional entre o FOL e a He (BOUSHEY et al., 1995; GRAHAM et al., 1997; REFSUM et al., 2006), tal associação não foi encontrada no presente estudo. Além disso, o MTX parece influenciar indiretamente a concentração de He pela queda nos níveis de FOL (HAAGSMA et al., 1997; VAN EDE et al., 2002). Contudo, a amostra em questão fazia suplementação de FOL – conforme recomendado pela ACR (2002) –, demonstrando níveis normais desta vitamina no sangue, o que pode ter anulado tais efeitos.

Essa pesquisa apresentou como um dos seus fatores limitantes o tamanho da amostra. Contudo, para minimizar os possíveis erros relacionados à representatividade da amostra, garantiu-se a ocasionalidade da mesma, buscando-se preservar às características gerais da população do estudo.

Ademais, a utilização do questionário IPAQ para avaliação do nAF habitual dos sujeitos, também pode ter sido uma das limitações apresentadas. Apesar do IPAQ ter sido considerado um instrumento com coeficientes de validade e reprodutibilidade similares a de outros métodos, com a vantagem de sua forma curta ser prática e rápida, além de uma ótima alternativa para comparações internacionais, certamente é menos eficaz em representar a aptidão cardiorrespiratória do que uma avaliação, direta ou indireta, do consumo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ ). Ainda assim, o tempo decorrido entre o primeiro dia de coleta, no qual foram

respondidos os questionários, e a coleta de sangue, pode também ter influenciado os resultados encontrados, visto que os sujeitos tinham até três meses para retornarem ao médico para a consulta de retorno.

Destaca-se ainda, o fato de 86% da amostra ser suplementada com FOL. A suplementação para aqueles que faziam uso do MTX fazia parte do tratamento no qual os pacientes com AR eram submetidos anteriormente à realização da pesquisa. Dessa forma, não foi possível evitar tal controle, visto que não era da competência desse estudo, interferir no tratamento da amostra em questão. Assim, cabe ressaltar que futuras pesquisas devam ser realizadas em amostras sem a suplementação de FOL ou outra vitamina do complexo B, evitando tais influências na concentração de He.

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, não foi encontrada associação entre o nAF habitual e a concentração plasmática de He em mulheres com AR.

Em geral, as mulheres apresentaram o tAR acima de 12 anos, boa capacidade funcional e faziam uso do MTX no tratamento da AR. Não houve relação entre o HAQ e o tAR no presente estudo.

A maior parte relatou nunca ter fumado e apresentou um nível médio de AF acima de 1100 MET-min/sem.. Foi encontrada uma associação inversamente proporcional entre o HAQ e IPAQ, demonstrando que as mulheres com um maior nAF semanal, apresentaram uma maior capacidade funcional.

A amostra possuía ainda níveis de He e FOL dentro dos valores normais de referência. Todavia, não foi encontrada correlação significativa entre as variáveis.

No modelo de regressão linear, apenas as variáveis independentes idade e tabagismo foram eficazes em explicar as variações na concentração de He, sendo que os indivíduos com idades avançadas e os fumantes apresentaram maiores valores sanguíneos. As demais variáveis (nAF, IMC, MTX e FOL) não demonstraram correlação significativa com o nível de He no sangue.

Por fim, a influência do nAF na concentração plasmática de He, previamente relatada como um fator de risco independente para as DCV, não se encontra plenamente estabelecida. Futuros estudos continuam sendo necessários, em especial na AR, a fim de entender a influência da prática de AF sobre os fatores de risco emergentes, uma vez que os dados existentes na literatura são escassos e controversos.

Apesar de não ter sido encontrada associação entre o nAF e a concentração plasmática de He no presente estudo, a prática de AF é, reconhecidamente, um fator de proteção independente para as DCV, não invalidando o seu papel na prevenção e/ou tratamento dessas doenças. Ademais, a AF é amplamente recomendada na AR para a manutenção da força e flexibilidade músculo-articular, minimizando as perdas relacionadas ao processo inflamatório, devido à preservação da capacidade funcional e laborativa, podendo contribuir ainda, para a redução dos custos relacionados à doença.



## REFERÊNCIAS

ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 3, p. 130-136, 2005.

ALETAHA, D.; WARD, M. M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. 65, p. 227–233, 2006.

AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION (AACVPR). **Diretrizes para Reabilitação Cardíaca e Programas de Prevenção Secundária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2007. 244 p.

\_\_\_\_\_. **Compêndio de Programas de Reabilitação Cardíaca**. São Paulo: Roca, 2007. 210 p.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR). American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, p. 328-346, 2002.

ANDERSON, J. J. et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. **Arthritis & Rheumatism**, v. 43, n. 1, p. 22-29, 2000.

ANDERSON, J. L. et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and c-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. **Circulation**, v. 102, p. 1227-1232, 2000.

ARAÚJO, C. G. S. et al. Normatização dos equipamentos e técnicas da reabilitação cardiovascular supervisionada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 5, p. 448-452, 2004.

ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 31, p. 315-324, 1988.

\_\_\_\_\_ et al. The American Rheumatism Association 1987 revised b-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, p. 443-453, 2008.

BALADY, G. J. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. **Circulation**, v. 102, p. 1069-1073, 2000.

BARROS, M. V. B.; NAHAS, M. V.; **Medidas da atividade física: teoria e aplicação em diversos grupos populacionais**. Londrina: Midiograf, 2003.

BÉRTOLO, M. B. et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, p. 151-159, 2007.

BLAIR, S. N. et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. **Journal of American Medical Association**, v. 262, n. 17, p. 2395-2401, 1989.

BOREHAM, C. et al. Training effects of short bouts of stair climbing on cardiorespiratory fitness, blood lipids, and homocysteine in sedentary young women. **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 9, p. 590-593, 2005.

BOUSHEY, C. J. et. al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. **Journal of American Medical Association**, v. 274, p. 1049-1057, 1995.

BROWN, K. S. et al. The 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism interacts with smoking to increase homocysteine. **Atherosclerosis**, v. 174, p. 315-322, 2004.

CALLAHAN, L. F.; PINCUS, T. Formal education level as a significant marker of clinical status in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 31, n. 11, p. 1346-57, 1988.

CASTELLI, W. P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. **Atherosclerosis**, v. 124, supl. 1-9, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Public health and aging: projected prevalence of self-reported arthritis or chronic joint symptoms among persons aged >65 years—United States, 2005–2030. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, n. 52, p. 489-491, 2003.

CHRYSOHOOU, C. et al. The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: The 'ATTICA' study. **Vascular Medicine**, v. 9, n. 2, p. 117-123, 2004.

CLARK, R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. **British Medical Journal**, v. 316, n. 7135, p. 894-898, 1998.

CROON, E. M. de et al. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. 63, p. 1362–1367, 2004.

DANKNER, R. et al. Cardiorespiratory fitness and plasma homocysteine levels in adult males and females. **Israel Medical Association Journal**, v. 11, n. 2, p. 78-82, 2009.

DE BREE, A. et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. **Pharmacological Reviews**, v. 54, n. 4, p. 599-618, 2002.

DE CROON, E. M. et al. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 11, p. 1362-1367, 2004.

DE JONG, N. et al. Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 2, p. 338-346, 2001.

DE JONG, Z.; VLIELAND, T. P. M. V. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, n. 17, p. 177–182, 2005.

DHAWAN, S. S.; QUYYUMI, A. A. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 10, p. 128–133, 2008.

DI SANTOLO, M. et al. Association of recreational physical activity with homocysteine, folate and lipid markers in young women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 1, p. 111-118, 2009.

DUNCAN, G. E. et al. Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. **Preventive Medicine**, v. 39, p. 894-902, 2004.

EIKELBOOM, J. W.; LONN, E.; GENEST JR, J. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic evidence. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, p. 363-375, 1999.

ERAS STUDY GROUP (ERAS). Socioeconomic deprivation and rheumatoid disease. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 59, p. 794-799, 2000.

ESCALANTE, A.; HAAS, R. W.; RINCÓN, I. del. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, p. 1624-1629, 2005.

FERREIRA, E. et al. Pesquisa Descritiva. In: SANTOS, S. G. dos (Org.). **Métodos e Técnicas de Pesquisa Quantitativa Aplicada à Educação Física**. Florianópolis: Tribo da Ilha, 2011. p. 81-91.

FERRAZ, M. B. et al. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **Journal of Rheumatology**, v. 17, p. 813-7, 1990.

FONSECA, V.; GUBA, S. C.; FINK, L. M. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. **Endocrine Reviews**, v. 20, p. 738-759, 1999.

GAUME, V. et al. Physical training decreases total plasma homocysteine and cysteine in middle-aged subjects. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 49, n. 2, p. 125-131, 2005.

GELECEK, N. et al. Influences of acute and chronic aerobic exercise on the plasma homocysteine level. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 51, n. 1, p. 53-58, 2007.

GRAHAM, L. M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project . **Journal of American Medical Association**, v. 277, n. 22, p. 1775-1781, 1997.

GUY, P. The role of physical activity in rheumatoid arthritis. **Physiology & Behavior**, n. 94, p. 270–275, 2008.

HAAGSMA, C. J. et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 58, p. 79-84, 1999.

HAAS, R. W. ; RINCÓN, I. del; Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis role of comorbidity and systemic inflammation agustín escalante. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, 2005.

HÄKKINEN, A. Effectiveness and safety of strength training in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 16, p. 132–137, 2004.

\_\_\_\_\_ et al. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. n. 64, p. 59–63, 2005.

\_\_\_\_\_ et al. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. 65, p. 30–34, 2006.

HAMBRECHT, R.; NIEBAUER, J.; MARBURGER, C. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerose lesions. **Journal of the American College of Cardiology**, n. 22, p. 468-477, 1993.

\_\_\_\_\_ et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v. 107, p. 3152-3158, 2003.

HAYWARD, R. et al. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training. **Pathophysiology**, v. 9, p. 207-214, 2003.

HERRMANN, M. et al. Homocysteine increases during endurance exercise. **Clinical Chemistry and Laboratory**, v. 41, p. 1518-1524, 2003.

IGNARRO, L. J.; BALESTRIERIB, M. L.; NAPOLI, C.; Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. **Cardiovascular Research**, v. 73, n. 2, p. 326-340, 2007.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCE (IMNAS). **Dietary reference intake for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, panthotenic acid, biotine and choline**. Washington, DC: National Academies Press, 1998. 567 p.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) - Brasil. Diretoria de Pesquisas Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil 2009**. Rio de Janeiro, 2009. 152 p.

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ). Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire – Revised November 2005. Disponível em: < <http://www.ipaq.ki.se>>. Acesso em: 19 de maio de 2009.

JOUBERT, L. M.; MANORE, M. M. The role of physical activity level and b-vitamin status on blood homocysteine levels. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 11, p. 1923-1931, 2008.

KÄLLBERG, H. et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. **Annals of the Rheumatic Diseases**, n. 70, p. 508-511, 2011.

KNEKT, P. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor or a consequence of coronary heart disease?. **Archives of Internal Medicine**, v. 161, p. 1589-1594, 2001.

KONIG, D. et al. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance trained men: interactions with plasma folate and vitamin B-12. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 47, p. 114-118, 2003.

LEE, I. M; HSIEH, C. C.; PAFFENBARGER JR, R. S. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. **Journal of American Medical Association**, v. 273, n. 15, p. 1179-1184, 1995.

\_\_\_\_\_ et al. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. **Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 12, p. 1412-1419, 2006.

LIANG, M. H. et al. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 27, n. 5, p. 522-529, 1984.

MACKAY, J.; MENSAH, G. A. **Atlas of heart disease and stroke**, Geneva: World Health Organization, 2004. 112 p.

MALINOW, M. R. et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 15, p. 1009-1015, 1998.

\_\_\_\_\_ ; BOSTOM, A. G.; KRAUSS, R. M. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases - A statement for healthcare professionals from

the Nutrition Committee, American Heart Association. **Circulation**, v. 99, p. 178-182, 1999.

MANCUSO, C. A. et al. Comparison of energy expenditure from lifestyle physical activities between patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. **Arthritis Care & Research**, v. 57, n. 4, p. 672-678, 2007.

MARADIT-KREMERS, H. et al; Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, p. 722-732, 2005.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 05-18, 2001.

McCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **American Journal of Pathology**, v. 56, n. 1, p. 111-28, 1969.

METSIOS, G. S. et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. **Rheumatology**, n. 47, p. 239–248, 2008.

\_\_\_\_\_ et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 16, n. 2, p. 188-194, 2009.

MINOR, M. A. et al. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis . **Arthritis and Rheumatism**, v. 32, n. 11, p. 1396-1405, 1989.

MORA, S. et al.; Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. **Journal of American Medical Association**, v. 295, n. 12, p. 1412-1419, 2006.

MORAES, R. S. (Editor). Diretriz de Reabilitação Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 431-440, 2005.

MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI P. A. et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 22, p. 1065-1067, 1995.

NAPOLI, C.; IGNARRO, L. J.; Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. **Archives of Pharmacal Research**, v. 32, n. 8, p. 1103-1108, 2009.

NEUBERGER, G. B. et al. Effects of Exercise on Fatigue, Aerobic Fitness, and Disease Activity Measures in Persons with Rheumatoid Arthritis. **Research in Nursing and Health**, v. 20, n. 3, p. 195-204, 1997.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 311-320, 2004.

NYGARD, O. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 4, p. 230-236, 1997.

\_\_\_\_\_ et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. **Journal of American Medical Association**, v. 274, p. 1526-1533, 1995.

O'CALLAGHAN, P. et al. Smoking and plasma homocysteine Smoking and plasma homocysteine. **European Heart Journal**, v. 23, n. 20, p. 1580-1586, 2002.

OKURA, T. et al. Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study. **European Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 394-401, 2006.

\_\_\_\_\_ et al. Effect of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 1, n. 3, p. 213-221, 2007.

PAFFENBARGER JR., R. S. et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. **New England Journal of Medicine**, 1986 v. 314, n. 10, p. 605-613, 1986.

PANAGIOTAKOS, D. B. et al. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from The 'ATTICA' study. **International Journal of Cardiology**, v. 98, n. 3, p. 471-477, 2005.

PEREIRA, I. A. **Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-imunidade humoral**. 2006. 179 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

\_\_\_\_\_ et al. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 75, p. 416-421, 2008.

\_\_\_\_\_ ; BORBA NETO, E. F. Multiple factors determine the increased prevalence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 33, n. 1, p. 47-55, 2008.

\_\_\_\_\_ ; BORBA NETO, E. F. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of atherosclerosis. **Swiss Medical Weekly**, v. 138, n. 37-38, p. 534-539, 2008.

PINCUS, T. et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. **Arthritis and Rheumatism**, v. 27, n. 8, p. 864-872, 1984.

\_\_\_\_\_ ; CALLAHAN, L. F. Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. **Journal of Chronic Disease**, v. 38, p. 973-984, 1985.

\_\_\_\_\_ et al. Patient questionnaires and formal education level as prospective predictors of mortality over 10 years in 97% of 1416 patients with rheumatoid arthritis from 15 United States private practices. **Journal of Rheumatology**, v. 31, p. 229-234, 2004.

PREVOO, M. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, p. 44-8, 1995.

RANDEVA, H. S. et al. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, p. 4496-4501, 2002.

REESE, J.B. et al. Pain and functioning of rheumatoid arthritis patients based on marital status: is a distressed marriage preferable to no marriage? **The Journal of Pain**, v. 11, n. 10, p. 958-964, 2010.

REFSUM, H. et al. Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. **Journal of Nutrition**, v. 136, supl., p. 1731-1740, 2006.

RIDKER, P. M.; STAMPFER, M. J.; RIFAI, N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. **Journal of American Medical Association**, v. 285, n. 19, 2481-2485, 2001.

ROSS R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**. v. 340, p. 115-26, 1999.

\_\_\_\_\_. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature**, n. 362, p. 801-9, 1993.

ROUBENOFF, R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 40, n. 4, p. 718-722, 1997.

SANGHA, O. Epidemiology of rheumatic diseases. **Rheumatology**, v. 39, supl. 2, p. 3-12, 2000.

SENNA, É. R. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SOKKA, T. et al. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 59, n. 1, p. 42-50, 2008.

SOLOMON, D. H. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. **Circulation**, v. 107, p. 1303-1307, 2003.

\_\_\_\_\_ et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 11, p. 3444-9, 2004.

STAMPFER, M. J. et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. **Journal of American Medical Association**, v. 268, p. 877-881, 1992.

STEIN, J. H. et al. Smoking cessation, but not smoking reduction, reduces plasma homocysteine levels. **Clinical Cardiology**, v. 25, n. 1, p. 23-26, 2002.

SYMMONS, D. et al.; The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for new century. **Rheumatology**, v. 41, p. 793-800, 2002.

THOMAS, J.; NELSON, J. **Métodos e pesquisa em atividade física**. 3. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2002.

THOMPSON, P. D. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. **Circulation**, v. 107, p. 3109-3116, 2003.

TORIGOE, D. Y; LAURINDO, I. M. M. Artrite reumatóide e doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, supl.1, p. 60-66, 2006.

VAN DEN ENDE, C. H. M. et al. Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. **British Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 6, p. 677-687, 1998.

VAN EDE, A. E. et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 41, p. 658-665, 2002.

VAN GESTEL, A. M; HAAGSMA, C. J; VAN RIEL P. L. C. M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include

simplified joint counts. **Arthritis & Rheumatism**, v. 41, p. 1845-50, 1998.

VINCENT, H. K.; BOURGUIGNON, C.; VINCENT, K. R. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. **Obesity**, v. 14, n. 11, p. 1921-1930, 2006.

VINCENT, K. R. et al. Homocysteine and Lipoprotein Levels Following Resistance Training in Older Adults. **Preventive Cardiology**, v. 6, n. 4, p. 197-203, 2003.

VOIGT, L. F. et al. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. **Epidemiology**, v. 5, n. 5, p. 525-532, 1994.

WELCH, G., N.; LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **New England Journal of Medicine**, v. 338, p. 1042-1050, 1998.

WELSING, P. M. J. et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 44, n. 9, p. 2009–2017, 2001.

WOLFE, F.; MICHAUD, K.; PINCUS, T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. **Arthritis & Rheumatism**, v. 50, n. 10, p. 3296-305, 2004.

WOOLF, K.; MANORE, M. M. Elevated plasma homocysteine and low vitamin b-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, p. 443-453, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO, 2000.

WRIGHT, M.; FRANCIS, K.; CORNWELL, P. Effect of acute exercise on plasma homocysteine. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v. 38, p. 262-265, 1998.



## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

#### Prezado(a) participante:

Eu, **Katiucia Souza de Amorim**, estudante do curso de Pós-Graduação em Educação Física, em nível de Mestrado, da Universidade Federal de Santa Catarina, estou realizando minha pesquisa de dissertação intitulada: **RELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**, sob a orientação do Professor Dr. Adair da Silva Lopes e Co-orientação do Professor Dr. Ivânio Alves Pereira. O objetivo geral do estudo é verificar a relação entre o nível de atividade física e a concentração plasmática de homocisteína em pacientes com artrite reumatóide. Devido a maior prevalência de doenças cardiovasculares nas pessoas com artrite reumatóide, pretende-se, por meio do estudo, ratificar a importância do exercício físico na prevenção e tratamento da artrite reumatóide e das complicações cardiovasculares associadas a ela. Se você concordar em participar dessa pesquisa, deverá agendar uma consulta médica no Hospital Universitário (HU) da UFSC, responder a três questionários (dois deles sobre o comportamento da doença e um sobre o nível de atividade física habitual) e coletar amostras simples de sangue para análise laboratorial, no próprio HU. Você não sofrerá riscos neste estudo, pois os exames são similares aos que você realiza rotineiramente. Para seu esclarecimento, suas informações terão uma única finalidade: o desenvolvimento desta pesquisa. Garantimos o anonimato e sigilo das respostas individuais. Esclareço, desde já, que você tem total liberdade para desistir do estudo, no momento em que desejar. Todas as dúvidas, esclarecimentos, desistência ou retirada dos dados poderão ser obtidos pelos e-mails: [katiucia\\_sa@yahoo.com.br](mailto:katiucia_sa@yahoo.com.br) ou [adair@cds.ufsc.br](mailto:adair@cds.ufsc.br); ou pelos telefones: (0xx48) 3247 2039 / 9102 3003.

Cordialmente,

---

Katiucia Souza de Amorim  
(Mestranda)

---

Prof. Dr. Adair da Silva Lopes  
(Orientador)

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido de todos os itens da pesquisa, estou plenamente de acordo com a realização deste trabalho. Assim, autorizo e garanto a minha participação no trabalho proposto acima.

Florianópolis, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

---

Assinatura



## APÊNDICE B – Protocolo de Pesquisa

**Protocolo de Pesquisa: Relação entre o nível de atividade física e a concentração plasmática de homocisteína em pacientes com artrite reumatóide**

Nome do Avaliador: \_\_\_\_\_ Nº do Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**CrITÉrios de Inclusão** (Se não, obrigado por participar de esta pesquisa)

Maior de 18 anos?  Sim  Não

Diagnóstico de AR há pelo menos 1 ano?  Sim  Não Há quanto tempo? | \_\_\_\_\_

### **Identificação**

1 Nome: | \_\_\_\_\_ 2 Idade: | \_\_\_\_\_

3 Sexo:  Masc.  Fem. 4 Data de nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

5 Estado civil:  Solteiro  Casado/Vive junto  Viúvo  Divorciado/Separado

6 Grau de Escolaridade:  Analf./Semi.  Fundamental  Médio  Superior

7 Renda Mensal:  Menor que 3 SM  Entre 3 e 6  Entre 6 e 10  Maior que 10 SM

8 Profissão: | \_\_\_\_\_ 9 Telefones: | \_\_\_\_\_

### **Dados Comportamentais**

10 Faz uso de cigarro?

Fumante  Ex-fumante  Nunca fumou

11 Se fumante, há quanto tempo? | \_\_\_\_\_

12 Qual a quantidade de cigarros diárias?

< que 10 cigarros/dia  entre 10 e 20 cigarros/dia  mais que 20 cigarros/dia

13 Se ex-fumante, há quanto tempo parou? | \_\_\_\_\_

14 Por quanto tempo fumou? | \_\_\_\_\_

### **Dados Antropométricos**

15 Estatura: | \_\_\_\_\_

16 Peso: | \_\_\_\_\_

17 IMC: | \_\_\_\_\_

### **Medicamento ou Suplemento**

18 Faz uso de Metotrexato  Sim  Não

19 Faz suplementação de complexo B (ácido fólico, B6 e/ou B12)?  Sim  Não

### **Marcadores Sanguíneos**

20 Homocisteína: | \_\_\_\_\_

21 Ácido Fólico: | \_\_\_\_\_



## ANEXO A – Comitê de Ética

Certificado

[http://www.cep.ufsc.br/projeto\\_cep/certificado/cert...](http://www.cep.ufsc.br/projeto_cep/certificado/cert...)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

**CERTIFICADO** Nº 704

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pro-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 5584 GR-99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

**APROVADO**

PROCESSO: 704 FR: 323200

TÍTULO: Relação entre o nível de atividade física e a concentração plasmática de homocisteína em pacientes com artrite reumatóide

AUTOR: adair da silva lopes, katucia Souza de Amorim, Ivântio Alves Pereira

FLORIANÓPOLIS, 26 de Abril de 2010.

Coordenador do CEPSH UFSC

*Prof. Washington Portela de Souza*  
Coordenador do CEPSH UFSC



## ANEXO B – Questionário HAQ

**HAQ - Health Assessment Questionary** (Questionário de Avaliação da saúde)

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

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo:  Masc.  Fem.

Por favor, marque um X a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual **DURANTE A SEMANA PASSADA**:

Você é capaz de:	Nível de dificuldade			
	sem qualquer	com alguma	com muita	Incapaz de fazer
1. Vestir-se inclusive amarrar os cordões do sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar a cabeça e os cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira com encosto e sem braço?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levantar à boca um copo ou uma xícara cheia?	0	1	2	3
7. Abrir uma caixa de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus de escada?	0	1	2	3
10. Lavar e secar o corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg. que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas, que já tenham sido abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um carro ou ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como varrer ou cuidar do jardim?	0	1	2	3

Score do HAQ = \_\_\_\_\_



## ANEXO C – Questionário IPAQ (versão curta)

### IPAQ - Questionário Internacional de Atividade e Física (versão curta)

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

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo:  Masc.  Fem.

As perguntas abaixo estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você fez no trabalho, para ir de um lugar para o outro, por lazer ou como parte de suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Pense somente nas atividades que você realizou por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

**1a.** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias por semana  Nenhum

**1b.** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas  Minutos

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou qualquer outra atividade que tenha feito sua respiração ou os seus batimentos cardíacos aumentarem? (POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias por semana  Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas  Minutos

**3a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados em casa ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer outra atividade que tenha feito sua respiração ou os seus batimentos cardíacos aumentarem muito?

dias por semana  Nenhum

**3b.** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas  Minutos

**CLASSIFICAÇÃO:** \_\_\_\_\_