

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

**Índices derivados de parâmetros hematimétricos como biomarcadores na  
Artrite Reumatoide**

Leticia Cezar Araujo

Ribeirão Preto - SP

2023

LETICIA CEZAR ARAUJO

**Índices derivados de parâmetros hematimétricos como biomarcadores na  
Artrite Reumatoide**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto da  
Universidade de São Paulo FMRP-USP  
para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Renê Donizeti  
Ribeiro De Oliveira

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional e eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação  
Biblioteca  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Araujo, Leticia Cezar

Índices derivados de parâmetros hematimétricos como biomarcadores na Artrite Reumatoide/ Leticia Cezar Araujo; Renê Donizeti Ribeiro de Oliveira. Ribeirão Preto: 2023. 33p.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências), Programa de Mestrado Profissional em Medicina, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Versão original.

1. Índices hematimétricos. 2. Artrite reumatoide. 3. Biomarcadores. I. Oliveira, Renê Donizeti Ribeiro de, orient. II. Título.

Nome: Leticia Cezar Araujo

Título: Índices derivados de parâmetros hematimétricos como biomarcadores na Artrite Reumatoide

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, fonte de encorajamento, motivação e consolo em todas as horas de desânimo e cansaço, mesmo à distância.

Aos meus colegas de residência, pelo companheirismo e apoio na jornada de formação profissional e acadêmica, além da inspiração e exemplo na atenção aos pacientes.

A todo o serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto pela oportunidade de participar e aprender em um serviço de destaque nacional, construído e mantido pelo esforço e dedicação de todos.

E em especial ao meu orientador, pela generosidade com seu conhecimento, pelo esforço e satisfação demonstrados com o sucesso, não só meu, mas de todos à sua volta, e finalmente por sua paixão pelo ensino e pelo aprendizado, que me permitiu a realização deste estudo e que me servirá de inspiração para toda a vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

## RESUMO

ARAUJO, L. C. A. **Índices derivados de parâmetros hematimétricos como biomarcadores na Artrite Reumatoide.** [Dissertação]. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

**Introdução:** Biomarcadores podem ser úteis para auxiliar decisões terapêuticas na artrite reumatoide (AR), agilizando a identificação de pacientes com menor chance de resposta à terapia inicial e de pacientes com resposta insatisfatória ao tratamento. Índices derivados de parâmetros hematimétricos (IH) já foram bem estabelecidos como biomarcadores prognósticos em vários contextos e têm sido estudados na avaliação de doenças reumáticas. **Objetivos:** Esse estudo avalia diferentes IH como candidatos a biomarcadores de predição de resposta ao uso de drogas modificadoras do curso da doença sintéticas convencionais (DMCDsc) em pacientes com AR e de avaliação como biomarcadores de atividade da AR. **Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva de registros médicos de pacientes portadores de AR acompanhados nos ambulatórios da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, HCRP/ USP, no período de 01/01/2010 a 31/10/2021. Os IH foram obtidos do hemograma pré-tratamento e do hemograma após 6 meses de tratamento com DMCDcs. Após o 6º mês de tratamento, os pacientes foram divididos em respondedores e não-respondedores de acordo com o índice de atividade de doença DAS28. Os valores de IH obtidos foram então comparados entre os grupos respondedores e não respondedores e correlacionados a conhecidos parâmetros de atividade da doença. **Resultados:** 187 pacientes foram estudados, sendo 158 (84,5%) respondedores e 29 (15,5%) não respondedores. Não houve diferença significativa entre os valores pré-tratamento de IH entre estes dois grupos, porém o índice Imuno-Inflamatório Sistêmico (IIS), a Razão Neutrófilos-Linfócitos (RNL) e a Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL) se correlacionaram positivamente aos marcadores de atividade da doença. Nenhum IH demonstrou poder discriminatório entre pacientes em remissão e em atividade da doença.

Palavras-chave: 1. Índices hematimétricos. 2. Artrite reumatoide. 3. Biomarcadores

## ABSTRACT

ARAUJO, L. C. A. **Hematimetric-derived indexes as biomarkers in Rheumatoid Arthritis**. [Dissertation]. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

**Introduction:** Biomarkers may help treatment decision in rheumatoid arthritis (RA), expediting the identification of patients less likely to respond to initial therapy and of patients with insufficient response to initial treatment. Hematimetric-derived indexes (HI) have been well established as prognostic biomarkers in many contexts and have been studied in rheumatic diseases. **Objectives:** This study intends to evaluate different HI as biomarker candidates for treatment response prediction with conventional synthetic disease-modifying drugs (csDMD) and as biomarkers for disease activity in RA. **Materials and methods:** Retrospective analysis of medical records of RA patients followed by the Rheumatology Discipline of Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, HCRP/ USP, in outpatient clinics from 01/01/2010 to 10/31/2021. HI were calculated from pretreatment and 6 months posttreatment hemograms. After the sixth month of treatment with csDMD, the individuals were classified as respondents and non-respondents according to the disease activity score DAS28. HI values were compared between groups respondent and non-respondent and correlated to known disease activity parameters. **Results:** 187 patients were studied, 158 (84,5%) of which were respondent and 29 (15,5%) were non-respondent. There was no significant difference of pretreatment HI values between these groups, but Systemic Immuno-Inflammatory Index (SII), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) were positively correlated to varied disease activity markers. No HI demonstrated discriminatory power between patients in remission and in disease activity.

Key-words: 1. Hematimetric indexes. 2. Rheumatoid arthritis. 3. Biomarkers

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

1. Tabela 1. Índices compostos de atividade da doença .....	11
2. Tabela 2. Índices derivados de parâmetros hematimétricos .....	13
3. Tabela 3. Principais variáveis analisadas .....	15
4. Tabela 4. Relação entre IH e resposta ao tratamento .....	21
5. Tabela 5. Correlação entre os IH e parâmetros de atividade de doença .....	22
6. Tabela 6. Relação entre IH e atividade de doença de acordo com o DAS-28 ... .....	23
7. Tabela 7. Comparação múltipla entre os IH e a classificação de atividade da doença pelo DAS28 .....	24
1. Figura 1. Fluxograma do estudo .....	19



## LISTA DE SIGLAS

AR	Artrite reumatoide
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DAS28-PCR	<i>Disease Activity Score 28</i> utilizando PCR
DAS28-VHS	<i>Disease Activity Score 28</i> utilizando VHS
DMCDsc	Drogas modificadoras do curso da doença sintéticas convencionais
DMCdb	Drogas modificadoras do curso da doença biológicas
DMCDsae	Drogas modificadoras do curso da doença sintéticas alvo- específicas
IH	Índices derivados de parâmetros hematimétricos
IIS	Índice imuno-inflamatório sistêmico
RPL	Razão Plaquetas-Linfócitos
RPN	Razão Plaquetas-Neutrófilos
RNL	Razão Neutrófilos-Linfócitos

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	9
1.1. Artrite reumatoide .....	9
1.2. Tratamento na AR .....	9
1.3. Biomarcadores na AR .....	11
2. Objetivos .....	11
3. Métodos .....	15
3.1. Delineamento e população .....	16
3.2. Avaliação dos IH como marcadores de prognóstico e de atividade da AR ..	12
3.3. Critérios de inclusão .....	17
3.4. Critérios de exclusão .....	17
3.5. Perdas .....	17
3.6. Análise estatística .....	17
3.7. Aspectos éticos .....	18
4. Resultados .....	19
5. Discussão .....	25
6. Conclusão .....	27
7. Referências .....	28

## 1. Introdução

### 1.1 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma condição sistêmica autoimune caracterizada pela inflamação e destruição de múltiplas articulações sinoviais. Estima-se que afeta entre 0,8 e 1,0% da população adulta nos países ocidentais, com maior prevalência no sexo feminino. Sua etiologia não é totalmente compreendida, mas acredita-se ser resultado de um processo autoimune desencadeado por fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos. Indivíduos sem tratamento adequado tendem a apresentar limitações funcionais e pior qualidade de vida, além de risco cardiovascular aumentado<sup>1,2</sup>.

Na AR, o tratamento precoce e guiado por metas vem sendo enfatizado na literatura mundial como importante estratégia para minimizar perdas funcionais do aparelho locomotor e prejuízo global de saúde. A resposta ao tratamento é avaliada por métricas padronizadas, os índices compostos de atividade de doença. Dentre os índices endossados pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology - ACR*), destacam-se no uso clínico o DAS28, SDAI e CDAI (Tabela 1). Para o cálculo do DAS28, pode ser utilizada tanto a proteína C-reativa sérica (PCR) quanto a Velocidade de Hemossedimentação (VHS)<sup>1,2,3,4</sup>.

### 1.2 Tratamento da AR

De modo geral, o tratamento atualmente preconizado envolve o início precoce de drogas modificadoras do curso da doença sintéticas convencionais (DMCDsc), preferencialmente o metotrexato ou, quando intolerância ou toxicidade a este, a leflunomida. Se após a otimização da dose do metotrexato não houver melhora, uma segunda DMCDsc, como cloroquina, sulfassalazina ou leflunomida, pode ser acrescentada<sup>3,4</sup>.

Se não houver obtenção de melhora em três meses ou remissão em seis meses, está indicada a associação de uma DMCD biológica (DMCDb) ao esquema terapêutico, quais sejam: bloqueadores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, infliximabe, golimumabe, certolizumabe, etanercepte), inibidor da interleucina 6 (tocilizumabe), anticorpo anti-CD20 (rituximabe) e o CTLA-4 recombinante (abatacepte)<sup>3,4</sup>.

**Tabela 1.** Índices compostos de atividade da doença.

		SDAI		CDAI		DAS28 (com 4 variáveis)	
Nº de articulações edemaciadas	(0-28)	Soma simples		(0-28)	Soma simples		Raiz quadrada da soma simples
Nº de articulações dolorosas	(0-28)	Soma simples		(0-28)	Soma simples		Raiz quadrada da soma simples
Reagentes de fase aguda	PCR (0,1-10 mg/dL)	–		–		VHS 2-100 mm ou PCR 0,1-10 mg/dL transformação logarítmica	
Avaliação global da saúde (paciente)		–		–		0-100 mm	
Avaliação de atividade de doença (paciente)	(0-10 cm)	–		(0-10 cm)	–		–
Avaliação de atividade de doença (avaliador)	(0-10 cm)	–		(0-10 cm)	–		–
Definição de atividade da doença e pontos de corte	Remissão ≤ 5 Baixa > 5 e ≤ 20 Moderada > 20 e ≤ 40 Alta > 40	Remissão ≤ 2,8 Baixa ≤ 10 Moderada > 10 e ≤ 22 Alta > 22	Remissão ≤ 2,6 Baixa 2,6 e ≤ 3,2 Moderada > 3,2 e ≤ 5,1 Alta > 5,1				

Fonte: adaptado de Mota et al, 2021

Outra opção são as DMCD sintéticas alvo-específicas (DMCDsae), representadas pelos inibidores das quinases associadas a Janus (JAK), como

tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe. Se em mais três meses a doença permanecer ativa, a DMCDb ou DMCDsae deve ser trocada por outra com diferente mecanismo de ação. A reavaliação de eficácia ocorre a cada três meses, e substituições são realizadas até a obtenção de remissão ou baixa atividade da doença. Remissão de doença pode ser estabelecida de acordo com a pontuação dos índices citados<sup>3,4</sup>.

### **1.3 Biomarcadores na AR**

Nesse contexto, biomarcadores podem ser extremamente úteis para auxiliar decisões terapêuticas, agilizando a identificação de pacientes com menor chance de resposta à terapia inicial e de pacientes com resposta insatisfatória ao tratamento. Biomarcadores são indicadores mensuráveis de processos biológicos que podem ajudar a identificar indivíduos em risco para uma doença, auxiliar no diagnóstico e no prognóstico de doenças, monitorar a atividade de doença e avaliar a resposta a uma intervenção terapêutica. Vários biomarcadores foram propostos para pacientes com AR, incluindo polimorfismos genéticos, perfis de autoanticorpos, níveis de citocinas e parâmetros clínicos <sup>1,2,5</sup>.

O hemograma é um exame simples, acessível e que sabidamente expressa alterações em resposta à estados de inflamação persistente e desregulação do sistema imune. Anemia, neutrofilia, linfopenia e plaquetose são alterações laboratoriais comuns na AR em atividade. Leucócitos, plaquetas, e até mesmo eritrócitos, não só tem a sua produção afetada pelo estado inflamatório, como participam ativamente na fisiopatologia da inflamação e regulação do sistema imune <sup>5,6,7,8,9</sup>.

Em relação às alterações da série vermelha, além da eritropoiese na medula óssea ser inibida pela interleucina-6, os elevados níveis de proteínas séricas circulantes e o estresse oxidativo no estado inflamatório da AR já demonstraram alterar a composição e função da membrana eritrocitária, influenciando sua capacidade de deformação e agregação. Proteínas da membrana eritrocitária também têm a capacidade de estimular atividade inflamatória e já foi demonstrado que eritrócitos têm papel na regulação de linfócitos T. Plaquetas são responsáveis pela liberação de uma profusão de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento e sua ativação sustenta as vias inflamatórias, com íntima relação com ativação de neutrófilos. Sua contagem aumentada em pacientes com AR é explicada pela redução

do tempo de vida plaquetário com aumento da renovação celular e pela estimulação de megacariócitos por citocinas pró-inflamatórias. As plaquetas também exercem importante papel na vasogênese e proliferação sinovial. Os valores de leucócitos sofrem influência do aumento de citocinas anti-apoptóticas e do fator estimulador de colônias granulocitárias, com tenência à neutrofilia e linfopenia na AR<sup>9,10,11</sup>.

Índices compostos de parâmetros hematimétricos (IH) têm se mostrado marcadores sensíveis de inflamação sistêmica em diversos campos da medicina, sendo úteis especialmente para prognose na oncologia, cardiologia, nefrologia, infectologia, cuidados intensivos, diabetes e também em doenças reumáticas autoimunes<sup>7,8,10,11</sup>.

Tanto parâmetros hematimétricos simples, como o volume plaquetário médio (VPM) e amplitude de distribuição de eritrócitos (*red cell distribution width* - RDW), como índices combinados, como razão plaquetas-linfócitos (RPL), razão plaquetas-neutrófilos (RPN), razão neutrófilos-linfócitos (RNL) e o índice imuno-inflamatório sistêmico (IIS) (Tabela 2), têm sido estudados no contexto da AR<sup>8,10,11,12,13</sup>.

**Tabela 2.** Índices derivados de parâmetros hematimétricos

Índice	Fórmula
Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL)	Contagem de Plaquetas/ Contagem de Linfócitos
Razão Plaquetas-Neutrófilos (RPN)	Contagem de Plaquetas/ Contagem de Neutrófilos
Razão Neutrófilos-Linfócitos (RNL)	Contagem de Neutrófilos/ Contagem de Linfócitos
Índice Imuno-Inflamatório Sistêmico (IIS)	Contagem de Plaquetas x Contagem de Neutrófilos/ Contagem de Linfócitos

Fonte: elaboração do autor.

Existe uma tendência de valores elevados destes índices em portadores de AR quando comparados a indivíduos sadios, além de haver queda destes valores com o controle da atividade da doença. Vários estudos já conseguiram estabelecer os IH como marcadores de atividade da doença, embora ainda não haja recomendações consistentes para este uso na prática<sup>6,7,8,9,13,14,15,16,17,18</sup>.

## 2. Objetivos

Dado o grande potencial dos IH como biomarcadores na AR, o presente estudo tem como objetivos:

Primário: avaliar diferentes IH como candidatos a biomarcadores de predição de resposta ao tratamento inicial de primeira linha, metotrexato e/ ou leflunomida, em pacientes com AR.

Secundário: avaliar se os IH servem como biomarcadores de atividade da AR ao correlacioná-los com valores de um dos índices de atividade da doença, o DAS28.

### **3. Pacientes e Métodos**

#### **3.1 – Delineamento e população do estudo**

Trata-se de um estudo misto transversal-coorte, com amostragem de conveniência.

Foram avaliados os registros médicos de pacientes portadores de AR acompanhados nos ambulatórios da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, HCRP/ USP, no período de 01/01/2010 a 31/10/2021.

A partir de informações registradas em prontuário, foram avaliados exames laboratoriais, anamnese e exame físico, e descrição dos tratamentos utilizados.

#### **3.2 – Avaliação dos IH como marcadores de prognóstico e de atividade da AR**

Foram coletados dados dos indivíduos em dois momentos: anteriormente à instituição do tratamento (mês 0 ou basal), geralmente na primeira avaliação pela equipe da reumatologia, e após 6 meses de tratamento contínuo com DMCDcs, seja metotrexato ou leflunomida, ou a combinação de ambos (mês 6). Das avaliações destes dois tempos, foram retirados os hemogramas para obtenção dos IH, assim como dados para cálculo do índice de atividade de doença DAS28.

De acordo com sua pontuação no DAS28 no mês 6, a amostra foi subdividida em dois grupos, sendo considerados respondedores ao tratamento os pacientes com valores de  $DAS28 \leq 3,2$ , que corresponde a baixa atividade ou remissão da doença, e não respondedores aqueles com  $DAS28 > 3,2$ .

O DAS28 é obtido pela seguinte fórmula,  $[0,56*(\text{raiz quadrada do número articulações dolorosas}) + 0,28*(\text{raiz quadrada do número de articulações edemaciadas}) + 0,70*\text{Ln}(VHS) + 0,014*\text{EVA}]$ , na qual Ln é o logaritmo neperiano e EVA é a escala visual analógica de avaliação global de saúde pelo paciente.<sup>19</sup> Calculadoras online (<http://www.4s-dawn.com/DAS28/>) foram utilizadas para seu cálculo.

Os valores de IH foram comparados entre os respondedores e não respondedores para avaliar seu papel como preditor de resposta ao tratamento. Também foram correlacionados a conhecidos parâmetros de atividade da doença e comparados entre os grupos classificados como em remissão, baixa atividade,



moderada atividade e alta atividade, para avaliação como marcadores de atividade da doença.

### **3.3 – Critérios de Inclusão**

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de AR segundo os critérios EULAR/ACR, 2010<sup>3</sup> e em acompanhamento nos ambulatórios do HC-FMRP-USP, para os quais foi introduzido tratamento com DMCDsc de primeira linha (metotrexato ou leflunomida) após o diagnóstico.

### **3.4 – Critérios de Exclusão**

Foram excluídos pacientes sem informações disponíveis quanto a sua avaliação clínico-laboratorial ao diagnóstico de AR; pacientes que receberam tratamento com DMCDsc por período superior a 4 semanas ou corticoterapia sistêmica em dose igual ou superior a 0,5mg/kg de prednisona ou equivalente por mais de 48 horas previamente à avaliação clínico-laboratorial inicial; pacientes com tempo de seguimento inferior a 6 meses; pacientes cuja hipótese diagnóstica principal final não permaneceu como AR ao longo de seu seguimento.

### **3.5 Perdas**

Foram excluídos da análise de falha ao tratamento com DMCDcs os pacientes que apresentaram intolerância ou toxicidade às DMCDcs, assim como aqueles com registro de má aderência interferindo na obtenção de controle da doença.

### **3.6 - Análise estatística:**

A estatística descritiva foi apresentada por meio de tabela de frequências e demais medidas de posição e dispersão. Variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste T não pareado ou pelo teste de Mann-Whitney a depender da normalidade da distribuição. A correlação entre os IH e DAS28-PCR, DAS28-VHS, PCR, VHS, AD e AE foi testada através do coeficiente de correlação de Spearman. A comparação global os IH e a classificação de atividade pelo DAS28 foi avaliada pelo teste de ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as não paramétricas, sendo a comparação múltipla realizada posteriormente pelo teste pós-hoc de Dunn. Para todos os testes,  $p < 0,05$  foi considerado para significância estatística.

## **2.6 - Aspectos éticos:**

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (número do comprovante 088297/2021).

Este estudo tem como metodologia análise retrospectiva de prontuários.

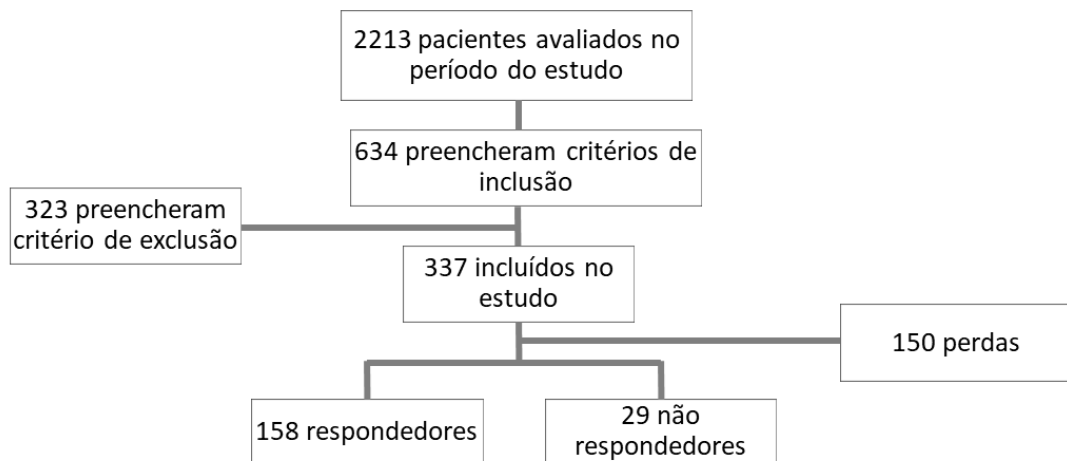
Não há risco de limitação ou comprometimento do tratamento realizado na instituição para nenhum paciente incluído no estudo.

Vários cuidados foram tomados para minimizar o risco de exposição dos dados dos pacientes envolvidos. Os dados que contiverem a identificação dos pacientes foram armazenados digitalmente em disco rígido, sem acesso pela internet, enquanto os dados clínicos coletados serão anonimizados e armazenados digitalmente em nuvem, com acesso controlado por senha e disponível apenas aos pesquisadores.

## 4. Resultados

Foram identificados 2213 pacientes atendidos nos ambulatórios de reumatologia do HC-FMRP-USP com AR no período de 10 anos e 11 meses avaliado. Destes pacientes, foram identificados 634 candidatos para o estudo, após aplicação dos critérios de inclusão. Trezentos e vinte e três pacientes foram retirados do estudo por cumprirem critérios de exclusão e 150 foram perdidos devido má aderência ou intolerância aos DMCDsc. Os 187 pacientes restantes foram incluídos na análise comparativa entre os IH do grupo de respondedores e de não respondedores ao tratamento ao fim de 6 meses, de acordo com DAS28 utilizando o PCR (DAS28-PCR) (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do estudo



Fonte: elaboração do autor.

As características basais dos indivíduos classificados como respondedores e não respondedores, classificados pelo DAS28-PCR, estão expostas na Tabela 3. As únicas variáveis com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos foram os índices de atividade de doença inicial, com o grupo que teve falha ao tratamento apresentando maior atividade da doença pré-tratamento do que o grupo que respondeu ao tratamento (média DAS28-PCR respondedores = 3,5 vs. não respondedores = 4,1,  $p = 0.00127$ )

**Tabela 3.** Principais variáveis analisadas.

	<b>Total (n=187)</b>	<b>Respondedores (n=158)</b>	<b>Não respondedores (n=29)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Mulheres [N (%)]</b>	159 (85,0)	135 (85,0)	23 (82,0)	0,5799 <sup>a</sup>
<b>Idade [Mediana (IIQ)]</b>	53 (45 - 60)	54 (46 - 59)	50 (43 - 58)	0.3801 <sup>b†</sup>
<b>Tempo de doença [Mediana (IIQ)]</b>	12 (4 - 24)	12 (4 - 24)	12 (6,5 - 30)	0,1155 <sup>b</sup>
<b>Tabagismo [N (%)]</b>	86 (46,7)	72 (45,6)	13 (46,4)	1,0000 <sup>a</sup>
<b>FR (+) [N (%)]</b>	107 (62,9)	101 (63,9)	21 (75,0)	0,2884 <sup>a</sup>
<b>Anti-CCP (+) [N (%)]<sup>1</sup></b>	116 (62,0)	99 (62,6)	21 (75,0)	0,2847 <sup>a</sup>
<b>VHS [Mediana (IIQ)]<sup>2</sup></b>	22 (10 - 19,5)	19 (10 - 19,5)	30 (12,7 - 39,7)	0.1057 <sup>b</sup>
<b>PCR [Mediana (IIQ)]</b>	1,03 (0,3 - 3,4)	0,96 (0,3 - 3,4)	1 (0,4 - 3,9)	0.4586 <sup>b</sup>
<b>DAS28 (PCR) [Med (DP)]</b>	3,6 (1,15)	3,5 (1,2)	4,1 (0,9)	<b>0.00127<sup>c</sup></b>
<b>DAS28 (VHS) [Med (DP)]</b>	4,5 (1,4)	4,4 (1,4)	5,3 (1,0)	<b>0.0037<sup>c</sup></b>

Fonte: elaboração do autor

Legenda: FR = fator reumatoide; Anti-CCP = anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C reativa; Med = média; DP = desvio-padrão.

<sup>a</sup>Teste de Fischer. <sup>b</sup>Teste de Mann-Whitney. <sup>c</sup>Teste T não pareado. <sup>1</sup>A dosagem de Anti-CCP foi localizada em apenas 186 pacientes. <sup>2</sup> A dosagem de VHS foi localizada em apenas 170 pacientes.

Quando comparados os IH obtidos dos hemogramas basais pré-tratamento dos pacientes classificados ao final de 6 meses como respondedores e não respondedores a DMCDcs, nenhum dos índices mostrou significância estatística, como exposto na Tabela 4.

**Tabela 4.** Relação entre IH e resposta ao tratamento.

	Respondedores	Não respondedores	p-valor <sup>1</sup>
<b>DAS28-PCR</b>	<b>N = 158</b>	<b>N = 29</b>	
<b>IIS [Mediana (IIQ)]</b>	616586 (434319 - 1068086)	732991 (553837 - 1082600)	0.2815
<b>RNL [Mediana (IIQ)]</b>	2,3 (1,5 - 3,2)	2,4 (2,0 - 3,1)	0.3849
<b>RPN [Mediana (IIQ)]</b>	63,8 (50,5 - 85,7)	63 (43,5 - 73,9)	0.3127
<b>RPL [Mediana (IIQ)]</b>	145,7 (108,3 - 187,5)	134,2 (106-209,2)	0.9862
<b>DAS28-VHS</b>	<b>N = 121</b>	<b>N = 49</b>	
<b>ISS [Mediana (IIQ)]</b>	540444,4 (380757,6 - 33622222,2)	608388,9 (408103,4 - 3183300)	0.1554
<b>RNL [Mediana (IIQ)]</b>	2 (1,5 - 9)	2,4 (1,5 - 8,1)	0.2886
<b>RPN [Mediana (IIQ)]</b>	66,3 (50,2 - 177,6)	67,5 (49,2 - 170,7)	0.7102
<b>RPL [Mediana (IIQ)]</b>	131,2 (104,1 - 512,5)	141,3 (114,4 - 393)	0.2909

Fonte = elaboração do autor.

Legenda: SII = índice imuno-inflamatório, calculado pela fórmula plaquetas X neutrófilos/ linfócitos; RNL = relação neutrófilos/ linfócitos; RPN = relação plaquetas/ neutrófilos; RPL = relação plaquetas/ linfócitos. <sup>1</sup>Teste de Mann-Whitney.

Para avaliação do papel dos IH como marcadores de atividade de doença, os seus valores foram correlacionados a parâmetros conhecidos de atividade da inflamatória AR: PCR, VHS, DAS-28 e contagem de articulações afetadas (Tabela 5).

Em relação aos reagentes de fase aguda, os índices IIS, RNL e RPL demonstraram correlação positiva significativa com os valores de PCR ( $r = 0,33$ ,  $r = 0,28$  e  $r = 0,21$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$  e  $p = 0,0048$ , respectivamente), e VHS ( $r = 0,37$ ,  $r = 0,29$  e  $r = 0,27$  respectivamente;  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  e  $p = 0,0002$ , respectivamente).

Em relação ao índice de atividade de doença DAS28, IIS, RNL e RPL se correlacionaram positivamente ao DAS28-PCR ( $r = 0,23$ ,  $r = 0,25$  e  $r = 0,16$ , respectivamente;  $p = 0,0023$ ,  $p = 0,0006$  e  $p = 0,026$ ) e DAS28-VHS ( $r = 0,31$ ,  $r = 0,31$  e  $r = 0,24$ ;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  e  $p = 0,009$ ).

Foram correlacionados positivamente ao número de articulações dolorosas os índices IIS e RNL ( $r = 0,15$  e  $r = 0,2$ ;  $p = 0,0312$  e  $p = 0,0049$ ). Nenhum índice se

correlacionou ao número de articulações edemaciadas, embora RNL tenha se aproximado ( $r = 0,14$  e  $p = 0,0502$ ). O índice RPN não demonstrou correlação a nenhum parâmetro de atividade de doença avaliado.

**Tabela 5.** Correlação entre os IH e parâmetros de de atividade de doença

		IIS	RNL	RPN	RPL
PCR	r*	<b>0,3303</b>	<b>0,2829</b>	-0,06921	<b>0,2133</b>
	P	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0002</b>	0,3656	<b>0,0048</b>
VHS	r*	<b>0,3764</b>	<b>0,2984</b>	-0,06358	0,2772
	P	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,3952	<b>0,0002</b>
DAS28-PCR	r*	<b>0,2310</b>	<b>0,2584</b>	-0,1033	0,1692
	P	<b>0,0023</b>	<b>0,0006</b>	0,1777	0,0265
DAS28-VHS	r*	<b>0,3184</b>	<b>0,3168</b>	-0,1166	<b>0,2452</b>
	P	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,1199	<b>0,0009</b>
Articulações dolorosas	r*	0,1594	<b>0,2074</b>	-0,1074	0,1180
	P	0,0312	<b>0,0049</b>	0,1498	0,1115
Articulações edemaciadas	r*	0,1377	0,1450	-0,03662	0,1272
	P	0,0631	0,0502	0,6226	0,0861

Fonte: elaboração do autor

Legenda: \*Coeficiente de correlação de Spearman

Também foram comparados os valores dos IH com a classificação de atividade de doença pelo DAS28. Considerando as avaliações de do mês 0 e mês 6, foi possível obter 337 avaliações de DAS28-PCR e 345 avaliações de DAS28-VHS, as quais foram relacionadas aos IH obtidos do hemograma do mesmo período.

Mostraram-se significativamente mais elevados em pacientes com doença mais ativa conforme classificados pelo DAS28-PCR os índices ISS ( $p < 0,001$ ), RNL ( $p = 0,001$ ) e RPL ( $p = 0,007$ ) e pelo DAS28-VHS os índices ISS ( $p < 0,001$ ), RNL ( $p = 0,0015$ ) e RPL ( $p = 0,0118$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6.** Relação entre IH e atividade de doença de acordo com o DAS-28

	Remissão	Baixa atividade	Mod. Atividade	Alta atividade	p-valor
<b>DAS28-PCR</b>					
	(n=154)	(n=57)	(n=108)	(n=18)	p-valor
<b>IIS [mediana (IIQ)]</b>	547944 (385747 - 751958)	616000 (417900 - 984615)	675993 (459183 - 1022217)	1482700 (823842 - 2465125)	<b>&lt;0,0001<sup>1</sup></b>
<b>RNL [mediana (IIQ)]</b>	2 (1,5 - 2,8)	2,4 (1,4 - 3,1)	2,3 (1,7 - 2,9)	4,3 (2,9 - 4,5)	<b>0.0001<sup>1</sup></b>
<b>RPL [ mediana (IIQ)]</b>	133,9 (104 - 181)	151,1 (116,2 - 185)	135,5 (104,6 - 173,4)	251,4 (147 - 329,9)	<b>0.0007<sup>1</sup></b>
<b>RPN [mediana (IIQ)]</b>	68,6 (51 – 92,7)	66 (49,7 - 97,7)	61,4 (49,1 - 78,6)	59,9 (48 - 73,6)	0.2127 <sup>1</sup>
<b>RDW [mediana (IIQ)]</b>	14,1 (13,3 – 15,1)	14 (13,2 - 15)	13,7 (13 - 15)	13,95 (13 - 15)	0.4685 <sup>1</sup>
<b>VPM [mediana (IIQ)]</b>	8 (7,3 - 9)	8,1 (7 - 9)	8,2 (7,6 – 8,8)	8,4 (7,3 – 9,1)	0.7999 <sup>1</sup>
<b>DAS28-VHS</b>					
	(n=105)	(n=39)	(n=124)	(n=77)	p-valor
<b>IIS [mediana (IIQ)]</b>	523385 (374823 - 703565)	613091 (425357 - 1098310)	607738 (417568 - 935169)	764235 (554666 - 1305600)	<b>&lt;0,0001<sup>1</sup></b>
<b>RNL [mediana (IIQ)]</b>	1,9 (1,5 - 2,75)	2 (1,4 - 3,6)	2,3 (1,5 - 2,9)	2,6 (2 - 3,7)	<b>0,0015<sup>1</sup></b>
<b>RPL [ mediana (IIQ)]</b>	130,5 (103,7 - 166,3)	147,4 (103,8 - 166,3)	140 (103,9 - 179)	154,7 (117,2 - 238,5)	<b>0.0118<sup>1</sup></b>
<b>RPN [mediana (IIQ)]</b>	68,6 (49,8 - 93,9)	69,7 (54,4 - 101,40)	62,3 (47,5 - 80)	60,2 (49,6 – 78,4)	0,1461 <sup>1</sup>
<b>RDW [mediana (IIQ)]</b>	14 (13,3 - 15)	14,1 (13,1 - 15,3)	13,7 (13 - 14,8)	14 (13 - 15,2)	0,4190 <sup>1</sup>
<b>VPM [média (DP)]</b>	8,3 (1,1)	7,9 (1,2)	8 (1,2)	8,2 (1,1)	0,1498 <sup>2</sup>

Fonte: elaboração do autor.

Legenda: <sup>1</sup>Teste de Kruskal-Wallis; <sup>2</sup>Teste de ANOVA

Após comparação múltipla pelo teste *post-hoc* de Dunn, se mostraram estatisticamente significantes as diferenças entre os valores de IIS, RNL e RPL dos indivíduos em remissão, baixa ou moderada atividade quando comparados àqueles em alta atividade de doença pelo DAS28-PCR. Quando utilizado o DAS28-VHS, se

mantiveram significantes as diferenças de IIS, RNL e RPL entre aqueles em baixa e alta atividade e apenas de IIS e RNL entre aqueles em moderada e alta atividade (Tabela 7). No entanto, esta relação entre os valores de IH e DAS28 não se sustentou quando aplicado o teste de correlação de Spearman ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 7.** Comparação múltipla entre os IH e a classificação de atividade da doença pelo DAS28

	DAS28-PCR			DAS28-VHS		
	IIS	RNL	RPL	IIS	RNL	RPL
<b>Remissão x Baixa atividade</b>	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Remissão x Mod atividade</b>	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Remissão x Alta atividade</b>	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
<b>Baixa x Mod atividade</b>	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Baixa x Alta atividade</b>	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Alta x Mod atividade</b>	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

Fonte: elaboração do autor.



## Discussão

Processos inflamatórios e de desregulação imune causam mudanças na quantidade e na forma de células de sangue, o que pode ser refletido pelos índices derivados de parâmetros hematimétricos (IH). Esses índices vêm sendo amplamente estudados como biomarcadores de inflamação, com poder prognóstico, em várias áreas da medicina. Pela ampla acessibilidade e aplicabilidade prática, esses índices representam ferramentas de grande potencial como biomarcadores de prognóstico e atividade de doença na AR.

Neste estudo, os índices IIS, RNL e RPL apresentaram associação fraca, porém significativa, aos valores de DAS28-PCR e DAS28-VHS. IIS e RNL também apresentaram fraca associação aos valores de PCR, VHS e contagem de articulações dolorosas, enquanto RPL foi correlacionado apenas aos valores de VHS.

Vários estudos já conseguiram demonstrar correlação entre IH e marcadores de atividade da AR, sugerindo um possível papel na avaliação e monitoramento da atividade da doença. Estas correlações foram estudadas em tanto em pacientes tratados com DMCDsc como com DMCDb e em geral tiveram resultados comparáveis ao do presente estudo<sup>6,8,9,11,13,14,16,17,20</sup>. Estas evidências, entretanto, não exibem correlação forte o suficiente para a utilização dos IH como de forma isolado como marcadores definitivos. Por exemplo, um estudo transversal envolvendo 547 pacientes chineses encontrou que a RNL e RPL não foi superior para distinção de pacientes em atividade e em remissão quando comparados a VHS e PCR, mesmo que estes índices apresentassem correlação com outros parâmetros de atividade de doença<sup>18</sup>. Enquanto alguns estudos apontam ade do SII de distinguir pacientes em remissão de pacientes em atividade da doença<sup>17</sup>, assim como no presente, nos demais estudos localizados os IH mostraram baixo poder discriminatório entre indivíduos em remissão e em atividade, apresentando significância apenas entre aqueles em moderada/ alta atividade quando comparado aos demais. em baixa e em moderada atividade de doença<sup>8,15</sup>.

Em relação ao papel dos IH como biomarcadores prognósticos de resposta ao tratamento, este estudo não encontrou diferença significativa nos valores basais de IH entre os indivíduos que obtiveram remissão e os que apresentaram falha ao tratamento com metotrexato ou leflunomida em 6 meses.

A literatura é bastante escassa na investigação deste potencial uso dos IH. Lee et al. (2019) demonstraram valores basais elevados de RNL e RPL como marcadores de falha ao tratamento com agentes anti-TNF em 12 semanas em uma coorte retrospectiva de 82 mulheres sul-coreanas. Outros estudos apresentaram relação semelhante entre os IH e a resposta a agentes anti-TNF na psoríase, doença inflamatória intestinal e espondilite anquilosante<sup>22-24</sup>.

De forma semelhante, Zhou et al. 2019 conseguiram correlacionar valores basais elevados de contagem de plaquetas, NLR e RPL com maior chance de resposta ao tratamento com tocilizumabe em um estudo prospectivo em 52 pacientes chineses. Os autores propõem que, neste caso, os IH elevados refletem o papel mais proeminente da IL-6 na patogênese da doença, interleucina que alvo do tocilizumabe.

Choe et al. 2022 não conseguiram estabelecer os índices IIS, RNL e RPL como preditores de resposta a baricitinibe e tofacitinibe em uma coorte prospectiva de 123 coreanos, embora os valores de IH tenham apresentado queda com o tratamento com estes agentes neste estudo.

Nenhuma outra pesquisa de IH como biomarcadores de falha ao tratamento de primeira linha da AR foi localizado.

Este estudo foi uma análise retrospectiva e monocêntrica de prontuários médicos. A ausência ou inadequabilidade do registro de dados necessários para a pesquisa e a proposta de avaliação de pacientes virgens de tratamento, gerando exclusão de pacientes medicados na atenção básica ou automedicados, resultou em uma perda amostral maior que a esperada e em uma amostra final reduzida. A alta prevalência de respondedores iniciais às DMCDsc também pode ter prejudicado a capacidade deste estudo em identificar os preditores de falha de tratamento. Além disso, não é possível quantificar o efeito variável das próprias DMCDsc sobre os parâmetros hematimétricos.

Apesar das limitações citadas, este estudo aborda um aspecto ainda pouco estudado dos IH, o seu papel como biomarcadores na falha a tratamento com as drogas de primeira linha da artrite reumatoide, aplicado em uma amostra de vida real e heterogênea.

## **Conclusão**

Em análise retrospectiva de 187 pacientes portadores de AR, os valores pré-tratamento de IIS, RNL, RPN e RPL não foram capazes de prever a falha ao tratamento de primeira linha nos primeiros 6 meses de terapia, embora tenham demonstrado correlação positiva significativa com vários marcadores de atividade de doença. Nenhum IH demonstrou poder discriminatório entre pacientes em remissão e em atividade da doença.

Embora não possam ser utilizados de forma isolada e definitiva, os IH podem ser úteis para o seguimento clínico da AR.

## 5. Referências

1. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L. Biomarkers in RA. *Israel Medical Association Journal*. 2017;19:512–6.
2. Conti V, Corbi G, Costantino M, De Bellis E, Manzo V, Sellitto C, et al. Biomarkers to personalize the treatment of rheumatoid arthritis: Focus on autoantibodies and pharmacogenetics. *Biomolecules*. 2020;10(12):1–24.
3. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Pinheiro G da RC, Laurindo IMM, et al. Artrite reumatoide. Em: Shinjo SK, Moreira C, organizadores. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia*. 1a ed Barueri: Editora Manole; 2019. p. 135–49.
4. Salomon-Escoto K, Kay J. The “Treat to Target” Approach to Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2019;45(4):487–504.
5. Nakken B, Papp G, Bosnes V, Zeher M, Nagy G, Szodoray P. Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunology Letters*. 2017;189:13–8.
6. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, Moustafa NM, El-Sehsah EM, Youssef MK. Can Complete Blood Count Picture Tell Us More About the Activity of Rheumatological Diseases? *Clinical Medical Insights: Arthritis Musculoskeletal Disorders*. 2022;15:1-11.
7. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1–9.

8. Targońska-Stępnia B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The relationship between hematological markers of systemic inflammation (Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte ratios) and ultrasound disease activity parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):1–11.
9. Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, Kose R. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(12):2122–7.
10. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2022;23(7)3636.
11. Sağ S, Sağ MS, Tekeoğlu I, Kamanlı A, Nas K, Acar BA. Relationship of hematologic markers with IL-17 and IL-1 beta in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018;31(4):703–7.
12. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine*. 2019;39(4):345–57.
13. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İH. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016;19(11):1078–82.
14. Li M, Xie L. Correlation between NLR, PLR, and LMR and Disease Activity, Efficacy Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;51(9):1707-1713

15. Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between Novel Hematological Indices and Measures of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):117.
16. Tecer D, Sezgin M, Kanik A, Incel NA, Çimen ÖB, Biçer A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Biomarkers Medicine*. 2016;10(9):967–74.
17. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis : The Systemic Immune-Inflammation Index. *Current health sciences journal*. 2022;47(4):553–7.
18. Lijuan W, Yuting Z, Chaoyang L, Ju Y. Neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios may not be useful markers to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2021;100(45):e27631.
19. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 38(1), 44–48.
20. Choe JY, Kim SK. Association between Hematological Indices and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Janus Kinase Inhibitors for 24 Weeks. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3).
21. Lee HN, Kim YK, Kim GT, Ahn E, So MW, Sohn DH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of 12-week treatment response and drug persistence of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective chart review analysis. *Rheumatology International*. 2019;39(5), 859–868

22. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting loss of response to infliximab in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2017;12(1): e0169845 .
23. Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D, et al. Blood Cell Biomarkers of Inflammation and Cytokine Levels as Predictors of Response to Biologics in Patients with Psoriasis. *International Journal of Molecular Science*. 2023;24(7)6111.
24. Moon DH, Kim A, Song BW, Kim YK, Kim GT, Ahn EY, et al. High Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Serve as a Biomarker for Tumor Necrosis Factor-Alpha Blockers and Their Discontinuation in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Pharmaceuticals*. 2023;16(3):379.
25. Zhou L, Xiao DM, Qin W, Xie BH, Wang TH, Huang H, et al. The clinical value of hematological markers in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Journal of Clinical Laboratory Anal*. 2019;33(5):1–7.