

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA**

VILENA BARROS DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE: ANÁLISE COMPARATIVA
DO FATOR REUMATÓIDE E DE ANTICORPOS
ANTICITRULINA**

**FORTALEZA
2005**

VILENA BARROS DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES
COM ARTRITE REUMATÓIDE: ANÁLISE COMPARATIVA
DO FATOR REUMATÓIDE E DE ANTICORPOS
ANTICITRULINA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Profa. Dra. Lília Maria Carneiro
Câmara

**FORTALEZA
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

F 493a Figueiredo, Vilena Barros de

Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com artrite reumatóide: análise comparativa do fator reumatóide e de anticorpos anticitrulina/ Vilena Barros de Figueiredo; orientadora: Lília Maria Carneiro Câmara. - Fortaleza, 2005.

59f.: il.

Dissertação - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, 2005

1. Anticorpos. 2. Artrite Reumatóide 3. Fator Reumatóide . I Câmara, Lília Maria Carneiro (Orientador), II Título.

CDD 616.722

VILENA BARROS DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE: ANÁLISE COMPARATIVA DO FATOR REUMATÓIDE E DE
ANTICORPOS ANTICITRULINA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Aprovada em: 04/10/2005

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Lília Maria Carneiro Câmara (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Antônio Wilson Vasconcelos
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus, por me dar força e coragem durante essa caminhada árdua.

Ao Jackson e à minha filha Sofia, pela colaboração e paciência em entenderem minhas ausências durante o Mestrado.

Aos meus pais, pela educação que me proporcionaram e pelo constante apoio emocional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Ceará e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo auxílio financeiro, na aquisição do conjunto diagnóstico e bolsa, respectivamente.

Agradeço aos pacientes deste estudo, sem os quais o mesmo não poderia ser realizado.

À Professora Dra Lília Maria Carneiro Câmara que me deu orientação e apoio necessários, com sua paciência em me conduzir pelo mundo da pesquisa científica, sou eternamente grata e nunca esquecerei a sua dedicação e amizade.

Ao Dr. Max Victor Carioca Freitas, pelo desprendimento em dividir seus conhecimentos e por me acolher no Ambulatório de Reumatologia do Hospital César Cals, suas orientações influenciaram minha vida profissional.

Ao Dr. José Eyorand Castelo Branco de Andrade, que contribuiu na escolha do tema da pesquisa e me incentivou a realizá-la no Hospital Geral de Fortaleza e ao Dr. Francisco José Fernandes Vieira, por me receber no Ambulatório de Reumatologia daquele Hospital.

Ao Dr. Tadeu Sobreira por ter aberto as portas do LabPasteur dando o suporte necessário ao desenvolvimento desse trabalho.

À Dra. Ana Cristina Sidrim Vasconcelos Magalhães e à Dra. Juliana Dimas pelo fundamental auxílio no desenvolvimento das técnicas.

Ao Centro de Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), especialmente o Dr. Francisco Braga Andrade, que gentilmente nos forneceu as amostras de sorologia negativa.

Aos professores do Mestrado em Patologia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da UFC, pelos valiosos ensinamentos.

Às amigas Arnislane, Cristiane Luck, Magnely, Jusceli, Teresa e Amélia que me ajudaram momentos difíceis.

À Paula da Paz Palácio por ter tirado minhas dúvidas sobre o curso.

“Com ordem e tempo se encontra o segredo de
fazer tudo, e fazê-lo bem.”

Pitágoras

RESUMO

A artrite reumatóide é uma doença auto-imune crônica e inflamatória que evolui com graus de destruição articular e alterações extra-articulares podendo levar a incapacidade funcional. Além da avaliação clínica o diagnóstico baseia-se na determinação do fator reumatóide (FR) sendo que este é também positivo em indivíduos saudáveis como também em outras doenças auto-imunes e infecciosas. Os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) tem sido usados no diagnóstico da artrite reumatóide sendo superiores ao fator reumatóide (FR) no diagnóstico da artrite reumatóide (AR) recente. O estudo teve como objetivo demonstrar a presença de anticorpos anticitrulina em pacientes com o diagnóstico de artrite reumatóide comparando com parâmetros clínicos, laboratoriais e com a avaliação da qualidade de vida desses pacientes. Para avaliar a qualidade de vida foi aplicado o questionário "Health Assessment Questionnaire." Foi realizado um teste por imunoturbidimetria, para a detecção de FR (Roche, Indianapolis, EUA) e ELISA para o anti-CCP (Inova, San Diego, EUA) em 69 pacientes apresentando, ao menos, 4 dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia para a classificação de AR e em 20 controles saudáveis. A análise estatística utilizou o teste exato de Fisher e teste de Spearman com significância alcançada com $P < 0.05$. Os pacientes com AR tinham entre 18-75 (média = 43.9 anos), 66 (95.7%) eram mulheres, os controles com idades variando entre 20-60 anos. O início da AR variou de 4 a 384 meses (média = 74.0 e mediana = 48.0). FR foi positivo em 48 (69.6%) pacientes e 1 (0,5%) controle. O anti-CCP foi positivo em 36 (52.2%) pacientes e em 2 (10%) controles. Foi observada uma correlação significativa dos testes FR e anti-CCP com $P < 0.0001$ e este estudo sugere que o anti-CCP não foi superior ao FR no diagnóstico da AR estabelecida.

Palavras-chave: Artrite reumatóide. Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos. Anticitrulina. Fator reumatóide.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an inflammatory, chronic and auto-immune disease that develops in degrees of articular destruction and extra-articular changes being able to lead to functional disability. Besides clinical assessment the diagnosis is based on the determination of the rheumatoid factor being this one also positive in healthy people as well as in other infectious and auto-immune diseases. Anticyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies have been used in diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) and seen to be superior to rheumatoid factor (RF) in early onset RA diagnosis. The target of the study is to demonstrate the presence of anticitrulline antibodies in patients with rheumatoid arthritis diagnostic comparing with laboratory, clinical parameters and with the assessment of the quality of life of these patients. The "Health Assessment Questionnaire" has been used to assess the quality of life. We performed an immunoturbidimetry test for detection of RF (Roche, Indianapolis, USA) and an ELISA for anti-CCP antibodies (Inova, San Diego, USA) in 69 patients presenting, at least, 4 of the American College of Rheumatology criteria for classification of RA and in 20 healthy controls. For statistical analysis we used the Fisher exact test and the Spearman test. Significance was reached with $P < 0.05$. RA patients were aged between 18-75 years (mean = 43.9 years), 66 (95.7%) of them were female, controls age ranged between 20-60 years. The period of RA onset varied from 4 to 384 months (mean = 74.0 and median = 48.0). RF was positive in 48 (69.6%) patients and in 1 (0.5%) control. The anti-CCP was positive in 36 (52.2%) patients and in 2 (10%) controls. A significant correlation of RF and anti-CCP tests was observed with $P < 0.0001$ and this study suggests that anti-CCP was not superior to RF in diagnosis of established RA.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Anticyclic citrullinated peptide antibodies. Anticitrulline. Rheumatoid factor.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Esquema demonstrando a ação da enzima peptidil-arginina deiminase sobre a l-arginina gerando a l-citrulina	20
FIGURA 2 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide conforme a faixa etária	28
FIGURA 3 - Distribuição das atividades da vida diária em que os pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior incapacidade funcional	30
FIGURA 4 - Análise de correlação entre a idade dos pacientes com artrite reumatóide e o valor do HAQ	31
FIGURA 5 - Análise de correlação entre o fator reumatóide e o anti-CCP.....	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Distribuição dos sessenta e nove pacientes com artrite reumatóide conforme o sexo	27
TABELA 2 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide segundo a faixa etária	27
TABELA 3 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide segundo a presença dos critérios de classificação	28
TABELA 4 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide segundo o número de critérios de classificação	29
TABELA 5 - Classificação de 6 pacientes com artrite reumatóide segundo a presença de manifestações extra-articulares	29
TABELA 6 - Distribuição dos escores do HAQ em 69 pacientes com artrite reumatóide	30
TABELA 7 - Comparação entre os resultados das dosagens de FR e anti-CCP em 69 pacientes com artrite reumatóide	32
TABELA 8 - Comparação entre resultados das dosagens de FR e anti-CCP em vinte indivíduos do grupo controle e os 69 pacientes com artrite reumatóide	33
TABELA 9 - Distribuição de 66 pacientes conforme o número de critérios de classificação para artrite reumatóide e o intervalo da concentração sérica de anticorpos anti-CCP	33
TABELA 10- Distribuição de 69 pacientes conforme o número de critérios de classificação em artrite reumatóide e o intervalo da concentração sérica do fator reumatóide	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Critérios de classificação da artrite reumatóide	16
QUADRO 2 - Enfermidades em que é comum a presença de fator reumatóide	19
QUADRO 3 - Valores de referência para a dosagem de anticorpos anti-CCP pelo conjunto diagnóstico Quanta Lite IgG ELISA (Inova)	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-CCP – Anti-peptídeo citrulinado cíclico ou anticitrulina

AR – Artrite reumatóide

AVD – Atividades da vida diária

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

FR – Fator reumatóide

HAQ – Questionário de avaliação de saúde

HLA – Antígeno leucocitário humano

IFP – Articulações interfalangeanas proximais

IL – Interleucina

MCF – Articulações metacarpofalangeanas

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

PAD – Peptidil arginina deiminase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Auto-imunidade	13
1.2 A artrite reumatóide	14
1.3 Avaliação da qualidade de vida	16
1.4 O fator reumatóide	18
1.5 O sistema de auto-anticorpos anticitrulina	20
2 OBJETIVOS	22
3 MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 Local do estudo	23
3.2 Aspectos éticos	23
3.3 Tipo de estudo, população, critérios de inclusão e exclusão	23
3.4 Questionário de qualidade de vida (HAQ)	24
3.5 Procedimento laboratorial	24
3.5.1 Coleta e processamento das amostras de sangue.....	24
3.5.2 Dosagem do fator reumatóide	24
3.5.3 Dosagem do anti-CCP	25
3.6 Análise Estatística	26
4 RESULTADOS	27
4.1 População estudada	27
4.1.1 Identificação	27
4.2 Aspectos clínicos dos pacientes	28
4.3 A avaliação da qualidade de vida (HAQ)	30
4.4 Dosagens de fator reumatóide e de anti-CCP	31
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
APÊNDICES	45
ANEXOS	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 Auto-imunidade

Um número crescente de doenças tem sido atribuído à auto-imunidade. As doenças auto-imunes formam um grupo onde em um dos extremos estão os distúrbios cujos auto-anticorpos são dirigidos contra constituintes do organismo. Apesar dessa descrição de conotação patológica a presença desses auto-anticorpos nem sempre está implicada com doença. Sendo os auto-anticorpos integrantes de um sistema imunológico sadio, podemos vê-los como anticorpos naturais. Esses auto-anticorpos são geralmente da classe IgM apresentando baixa afinidade e especificidade, estando em baixos títulos e provavelmente envolvidos em mecanismos de regulação da resposta imunológica (MASSABLIKI et al., 1977).

Quando ocorre no sistema imune, ausência de resposta a antígenos do próprio indivíduo, existe o que chamamos de tolerância imunológica. Vários mecanismos foram estudados na tentativa de explicar a tolerância a proteínas próprias e os mecanismos que a quebram. Dois aspectos, em que a auto-imunidade patológica ocorre, compreendem a remoção incompleta de células T auto-reativas ou a apresentação de proteínas próprias modificadas (VAN BOEKEL; VAN VENROOIJ, 2002).

A tolerância pode ocorrer através de deleção clonal (deleção de linfócitos) ou de anergia clonal (inativação funcional) ou ainda por supressão através de controle dos linfócitos T (CHRISTEN; VON HERRATH, 2004).

A tolerância pode ser quebrada pela existência de um processo infeccioso que leva à ativação de clones auto-reativos direcionando a uma resposta imune contra antígenos próprios, podendo haver formação de novos antígenos pela modificação de componentes próprios em um fenômeno conhecido como mimetismo molecular. Além disso, pode haver ruptura da anergia das células T, falha da morte celular induzida por ativação e da supressão mediada por células T, ativação de anticorpos monoclonais e liberação de antígenos sequestrados (CHRISTEN; VON HERRATH, 2004).

Os fatores genéticos podem determinar a frequência e a natureza das doenças auto-imunes estando essas doenças relacionadas com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe II (VAN BOEKEL; VAN VENROOIJ, 2002).

Embora os auto-anticorpos, principalmente da classe IgG, possam causar lesão, seja pela formação de imunocomplexos, citólise ou fagocitose de células-alvo, sua detecção no soro de pacientes com doenças auto-imunes nem sempre constitui o evento fisiopatológico principal da doença (DAVIDSON; DIAMOND, 2001).

A dosagem de auto-anticorpos, no entanto, tem sido utilizada rotineiramente para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de doenças auto-imunes. Entretanto, grande parte destes auto-anticorpos não tem papel patogênico bem definido. Alguns tipos de auto-anticorpos associam-se restritamente a algumas doenças, sendo, por isso, denominados “marcadores de doença”, apresentando-se em títulos elevados e possuindo alta avidéz (SATO, 2004).

1.2 A artrite reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por sinovite envolvendo principalmente as articulações periféricas de forma simétrica, podendo levar às deformidades (HARRIS Jr., 1997).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado prevalência de cerca de 1% da população mundial adulta, afetando duas ou três vezes mais mulheres do que os homens (CARSON-DICK, 1992; GOLDING, 1988).

A etiologia da artrite reumatóide é desconhecida, mas fatores genéticos têm um papel importante, assim como sua interação com fatores ambientais. Alguns dos fatores implicados são: resposta imunológica e inflamatória desencadeada por infecção, polimorfismos genéticos ou combinação de fatores genéticos, autoimunidade mediada por anticorpos e células T e alterações na regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias (HARRIS Jr., 1997).

Como atinge predominantemente a população feminina, estudos têm investigado a participação de fatores como gravidez, amamentação e papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento da doença, porém a participação desses fatores ainda apresenta controvérsias em vários estudos (DIEPPE et al., 1985; BRENNAN; SILMAN, 1996).

A presença de um auto-antígeno gera uma resposta antígeno-específica na própria sinóvia. Essa resposta seria mediada por linfócitos T com a liberação de citocinas (LAURINDO; TORIGOE, 2000). Além dos linfócitos T, macrófagos e células dendríticas participam do processo inflamatório articular, produzindo mediadores pró-inflamatórios, e da apresentação de auto-antígenos (VAN ROON; LAFEBER; BIJLSMA, 2001).

Devido à ação das citocinas, ocorre ativação do sistema imune com degradação do osso e da cartilagem, além de ativação de fibroblastos sinoviais e manifestações sistêmicas. A membrana sinovial de pacientes com artrite reumatóide caracteriza-se por hiperplasia, aumento da vascularização e infiltrado de células inflamatórias (CHOY; PANAYI, 2001).

A artrite reumatóide tem como sintomas iniciais fadiga, dor músculo-esquelética e indisposição evoluindo com inflamação articular. Pode aparecer a rigidez matinal, possivelmente em decorrência do acúmulo de líquidos nos tecidos, durante o período noturno (HARRIS Jr., 1997).

Sinais clínicos de sinovite, como calor, edema ou hiperemia são observados nas articulações, na fase aguda do processo inflamatório, em que a cápsula é mais elástica. As articulações das mãos, principalmente as interfalangeanas proximais (IFP), e as metacarpofalangeanas (MCF), são as mais acometidas, havendo a possibilidade de qualquer articulação sinovial ser acometida pelo processo inflamatório (BROWER, 1995).

A sinovite pode levar à instabilidade articular devido ao alongamento e enfraquecimento dos ligamentos e cápsula articular. Com o avanço da doença, ocorrem deformidades como dedos “em pescoço de cisne”, dedos “em botoeira”, “polegar em z”, desvio ulnar de dedos, desvio radial de punho e luxações (LAURINDO; TORIGOE, 2000).

A coluna cervical é freqüentemente envolvida, os sintomas iniciais são rigidez e diminuição da mobilidade da coluna cervical, sendo a articulação C1-C2 mais comprometida, podendo haver instabilidade nessa região (HARRIS Jr., 1997).

Os pacientes com AR perdem o nível funcional que apresentavam antes e essa perda funcional pode estar relacionada à dor, deformidades, instabilidade articular, fraqueza muscular, sinovite ativa, ruptura dos tendões, fadiga, rigidez matinal e complicações neurológicas (SATO, 2004).

A artrite reumatóide pode também ocorrer com manifestações extra-articulares, sendo possível ocorrerem complicações graves. Cerca de 20% dos pacientes com artrite reumatóide podem apresentar nódulos subcutâneos nas superfícies extensoras. A ocorrência desses nódulos pode estar associada à presença de fator reumatóide (BROWER, 1995).

Além dos nódulos reumatóides, as outras manifestações extra-articulares compreendem anormalidades hematológicas, manifestações cardíacas, envolvimento ocular, vasculite e alterações pulmonares (HARRIS Jr., 1997). Nas formas mais agressivas da doença, as articulações dos tornozelos e dos pés podem ser acometidas, evoluindo em alguns casos com deformidades e incapacidade funcional (VIDIGAL et al., 1975).

Vasculite de pequenos vasos está relacionada a muitas manifestações na artrite reumatóide e sua presença pode ser considerada um sinal de pior prognóstico, bem como as outras manifestações extra-articulares (SATO, 2004).

A síndrome de Felty é uma combinação de AR, leucopenia e esplenomegalia e essa condição indica paciente com inúmeras manifestações extra-articulares e doença grave (HARRIS Jr., 1997).

O diagnóstico baseia-se nos antecedentes, achados clínicos, exames radiológicos e laboratoriais. Para padronização e pesquisas foram estabelecidos e revisados os critérios de classificação pelo Colégio Americano de Reumatologia (Quadro 1) (ARNETT et al., 1988).

QUADRO 1 - Critérios de classificação da artrite reumatóide pelo Colégio Americano de Reumatologia

1. Rigidez matinal: rigidez articular e peri-articular durando pelo menos 1 hora;
2. Artrite em três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular,
3. Artrite em mãos (punhos, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
4. Artrite simétrica: comprometimento simultâneo bilateral;
5. Nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justa-articular,
6. Fator reumatóide sérico;
7. Alterações radiológicas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Critérios 1 a 4 devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas

1.3 Avaliação da qualidade de vida

Qualidade de vida pode ser definida por variados conceitos e opiniões.

Holmes; Dickerson (1987) referem-se à qualidade de vida como informações sobre o bem-estar físico, social e emocional do indivíduo, como recursos necessários para a satisfação individual, aspirações futuras e participação de atividades.

Chibnall; Tait (1990) definem qualidade de vida como “*não apenas o nível de funcionamento, mas o nível de satisfação com este*”.

Gill; Feinstein (1994) a concebem como a “*reflexão do modo com que o indivíduo percebe e reage á sua saúde e outros aspectos não-médicos da sua vida*”.

A percepção que Morton (1997) tinha de qualidade de vida é “*a medida da percepção que o paciente tem entre a diferença da sua realidade*”.

McDonough et al. (1996) definiram qualidade de vida como “*construção multidimensional que reflete a habilidade funcional do indivíduo, suporte social compreensão emocional e ausência de desconforto psicológico*”.

Segre; Ferraz (1997) entendem que “*qualidade de vida seja algo intrínseco, só possível de ser avaliado pelo próprio sujeito*”.

Qualidade de vida foi definida pela Organização Mundial da Saúde como “*a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativa, padrões e preocupações*” (FLECK et al., 2000). Neste caso, foram observados três aspectos fundamentais: a subjetividade, a multidimensionalidade e a presença de dimensões positivas (como a mobilidade) e negativas (como a dor). Alguns pesquisadores discutem sobre o impacto da saúde no bem-estar e concluem que os cuidados com a saúde podem favorecer a melhora da qualidade de vida (CHUNG et al., 1997).

O termo qualidade de vida encontra-se intimamente ligado à saúde, referindo-se a um conjunto de domínios que pode estar relacionado às diferentes percepções, às crenças e às expectativas individuais e, evidentemente, às condições físicas, psicológicas e sociais.

Os aspectos objetivos, de condição funcional ou de saúde, podem avaliar esses domínios por percepções subjetivas do estado de saúde. As opiniões individuais, que consideram a saúde e a habilidade para enfrentar as incapacidades e as limitações, são fatores que podem refletir percepções diferentes de saúde e de satisfação de vida entre duas pessoas com o mesmo status de saúde (MORTON, 1997).

Embora o conceito de capacidade funcional seja complexo abrangendo outros como os de deficiência, incapacidade, desvantagem, bem como os de autonomia e independência, na prática trabalha-se com o conceito de capacidade/incapacidade. A incapacidade funcional tem sido definida como a dificuldade, devido a uma deficiência, para realizar atividades típicas e pessoalmente desejadas na sociedade. É mais um indicador da conseqüência de um processo de doença do que uma medida de incapacidade ou de morbidade específica (FRANCES et al., 2005).

Nos últimos anos, os pesquisadores da área da saúde têm valorizado a repercussão das doenças sobre as diversas dimensões da vida dos pacientes com doenças crônicas.

Na Reumatologia, esse aspecto é importante, visto que o comprometimento do sistema músculo-esquelético com seus sintomas dolorosos podem levar à incapacidade funcional, alterando a realização das atividades da vida diária e levando à diminuição da qualidade de vida dos pacientes (FRANCES et al., 2005).

Atualmente a avaliação da qualidade de vida visa mensurar o impacto da doença na vida dos pacientes, bem como o grau de incapacidade funcional e auxiliar no acompanhamento do tratamento. Alguns testes foram desenvolvidos para avaliar a qualidade de vida e a incapacidade funcional dos pacientes com artrite reumatóide. Esses instrumentos têm sido recentemente mais utilizados em ensaios clínicos, comparando seus resultados com dados clínicos de diferentes patologias e populações (CICCONELLI, 2003).

Há dois tipos básicos de instrumentos que avaliam a qualidade de vida: os genéricos e os específicos. Os instrumentos genéricos são utilizados numa grande variedade de populações; já os instrumentos específicos são mais direcionados a uma área de interesse que pode ser uma população de pacientes, uma determinada doença ou um aspecto da doença pré-estabelecido (CICCONELLI, 2003).

O “Health Assessment Questionnaire” (HAQ) tem sido o mais utilizado nos últimos anos devido a sua simplicidade e facilidade de realização. Esse teste avalia as dimensões: desconforto, dor, efeitos colaterais a drogas e custo na prática dos ensaios clínicos, sendo apenas a dimensão capacidade funcional amplamente explorada (FERRAZ, 1990).

O HAQ teve sua origem e validação para população de língua inglesa nos Estados Unidos e no Canadá, sendo traduzido e adaptado culturalmente em sessenta linguagens e dialetos diferentes. Sua validação é uma importante área de pesquisa médica. No Brasil, o HAQ foi validado e tem se constituído também em importante recurso na avaliação de condutas terapêuticas (FERRAZ, 1990).

1.4 O fator reumatóide (FR)

O fator reumatóide é um grupo de anticorpos com especificidade para a fração cristalizável (Fc) da IgG e é encontrado entre 60% a 70% dos pacientes com AR. No entanto, ele não é específico para essa doença, sendo encontrado em outras doenças, como o lúpus

eritematoso sistêmico, a tireoidite auto-imune, a Síndrome de Sjögren, em doenças infecciosas como a tuberculose, a hanseníase e a endocardite bacteriana, em neoplasias e também em indivíduos saudáveis (SATO, 2004) (Quadro 2). A ausência desse fator não exclui o diagnóstico de artrite reumatóide, e sua presença isolada não identifica a doença (LAURINDO; TORIGOE, 2000).

QUADRO 2 - Enfermidades em que é comum a presença de fator reumatóide

GRUPO DE DOENÇAS	ENFERMIDADES ESPECÍFICAS
Doenças virais	Hepatite B ou C, mononucleose, influenza, AIDS, pós-vacinação
Doenças auto-imunes	Artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, polimiosite, dermatopolimiosite, síndrome de Sjögren, crioglobulinemia mista, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune, fibrose pulmonar idiopática (Harman-Hirsch), doença mista do tecido conjuntivo, vasculites
Neoplasias	Principalmente após irradiação ou quimioterapia
Infecções bacterianas	Tuberculose, sífilis, hanseníase, salmonelose, endocardite bacteriana sub aguda, brucelose, borreliose
Doenças parasitárias	Malária, calazar, esquistossomose, filariose, tripanossomíase

A produção do fator reumatóide é secundária à estimulação de células T CD4 +, permanecendo seu papel exato na patogênese da artrite reumatóide desconhecido. Supõe-se que o fator reumatóide forma imunocomplexos levando à ativação do sistema complemento, contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório (CHOY; PANAYI, 2001).

No diagnóstico do fator reumatóide, os testes mais utilizados são os de aglutinação, nos quais as partículas inertes como eritrócitos, látex ou gelatina são recobertas por IgG humana (FERREIRA; ÁVILA, 2001).

Existem muitos métodos para a detecção do fator reumatóide. Os mais conhecidos são o teste de látex e o Waaler-Rose. Nas últimas décadas a Imunologia Clínica, acompanhando o desenvolvimento na automação dos imunoensaios, passou a utilizar duas novas técnicas na detecção do fator reumatóide: a nefelometria e a turbidimetria (FERREIRA; ÁVILA, 2001).

1.5 O sistema de auto-anticorpos anticitrulina

Na tentativa de complementar o fator reumatóide como teste diagnóstico, foram descritos dois grupos de anticorpos. Um grupo é o dos anticorpos antiperinucleares que reagem com grânulos querato-hialinos presentes nas células da mucosa oral humana, o outro é o da antiqueratina que reage em tecidos epiteliais estratificados (DUBUCQUAI et al., 2004).

O anticorpo antiperinuclear (APF) foi descoberto por Nijenhuis e Mandema em 1964, e no teste sorológico para identificá-lo, este reconhece a molécula filagrina, presente no citoplasma das células cujo componente antigênico é a citrulina (SILVEIRA; KEISERMAN; VON MÜHLEN; SCHELLEKENS et al. 2000).

Em 1989, Young e cols, usando a mesma técnica de Nijenhuis e Mandema e utilizando tecido do esôfago de ratos como substrato descobriram os anticorpos antiqueratina (AKA). Depois foi estabelecido que o APF e o AKA reagem com filamentos de queratina e passaram a se referir a esses anticorpos como antifilagrina (NIJENHUIS et al., 2004).

Muitas proteínas do organismo podem transformar-se imunologicamente, após sua modificação translacional, de proteínas próprias em antígenos não-próprios (ANDRADE, 2004).

A citrulina é produzida pela modificação pós-translacional da arginina através da enzima peptidil arginina deiminase (Figura 1) (ANDRADE, 2004).

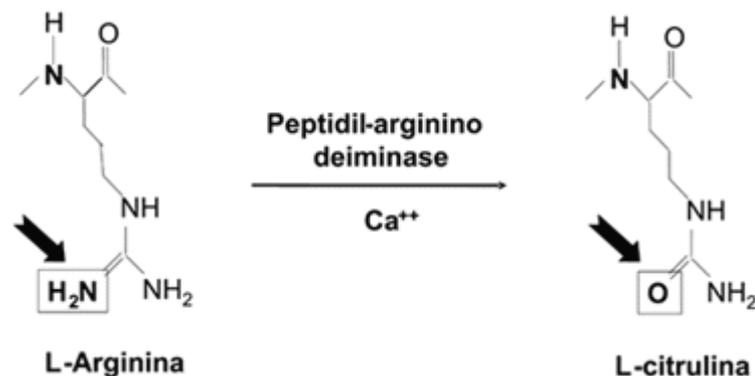


FIGURA 1 - Esquema demonstrando a ação da enzima peptidil-arginina deiminase sobre a l-arginina gerando a l-citrulina

As peptidil-arginina-deiminases (PAD) são um grupo de enzimas que catalizam a conversão do peptídeo-arginina em peptídeo-citrulina (ROGERS e cols., 1977).

A conversão da arginina em citrulina é catalizada por enzimas das quais existem cinco isotipos diferentes. A diferença principal entre estes isotipos é o perfil de expressão em

tecidos específicos. Somente dois isotipos, PAD 2 e PAD 4, estão relacionados com o processo de transformação de proteínas em peptídeos citrulinados e, conseqüentemente, no desenvolvimento da artrite reumatóide (CHAPUY-REGAUD e cols., 2003).

PAD 2 e PAD 4 são expressos em monócitos, macrófagos e outras células do sistema imune, estando presentes em grande quantidade no líquido sinovial da articulação inflamada. A PAD 6 foi encontrada em leucócitos embora em quantidade pequena (NIJENHUIS e cols., 2004). Citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL), são importantes desde o início até o desenvolvimento da inflamação crônica na artrite reumatóide (ESKDALE e cols., 1998).

Em indivíduos com predisposição genética para AR, uma simples inflamação nas articulações com infiltrado de células inflamatórias (monócitos e granulócitos) pode desencadear a expressão de PAD. No local da inflamação, essas células são ativadas, e no final podem morrer por apoptose. Durante a apoptose a concentração de cálcio intracelular aumenta e resulta na ativação das PADs e na transformação de proteínas intracelulares em citrulina. A retirada dos corpos apoptóticos pode, em indivíduos geneticamente predispostos para AR, contribuir para a ativação do sistema imune, onde os fragmentos das proteínas citrulinadas podem ser apresentados pelo MHC classe II às células T (provavelmente pelas moléculas HLA-DR4). A resposta imune aos antígenos citrulinados resultaria na produção de anticorpos, atingindo a articulação e induzindo a produção de imunocomplexos e estimulando a ocorrência do processo inflamatório (Revisto por NIJENHUIS e cols., 2004).

Utilizando modelos sintéticos, esses peptídeos foram preparados e aplicados como substrato antigênico em um ensaio enzimático para a dosagem de anticorpos anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP). Segundo alguns autores, a detecção do anti-CCP pelo método ELISA possui alta especificidade para diagnosticar a artrite reumatóide (SCHELLEKENS e cols., 2000; FORSLIND e cols., 2003; NIELEN e cols., 2004).

A pesquisa de anticorpos dirigidos contra os peptídeos citrulinados é fundamental para desvendar sua participação no desenvolvimento da artrite reumatóide (VAN BOEKEL; VAN VENROOIJ, 2002).

2 OBJETIVOS

- 1) Analisar a relação dos anticorpos anticitrulina em pacientes com artrite reumatóide com parâmetros clínicos e laboratoriais.
 - a) Como parâmetros clínicos: os critérios de classificação de artrite reumatóide pelo Colégio Americano de Reumatologia (ARNETT, 1988).
 - b) Como parâmetros laboratoriais: a dosagem sérica de fator reumatóide em pacientes com artrite reumatóide (comparada com grupo controle).
- 2) Correlacionar a avaliação clínico-laboratorial com a avaliação da capacidade funcional e o impacto desses parâmetros na qualidade de vida dos pacientes com artrite reumatóide.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local de estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Reumatologia do Hospital César Cals e Hospital Geral de Fortaleza, ambos da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

3.2 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa (COMEPE), em 19 de dezembro de 2003 (apêndice I). Os pacientes foram incluídos no estudo somente após terem recebido informação a respeito da pesquisa a ser realizada e depois de terem livremente consentido em participar da mesma. Tal consentimento foi registrado na assinatura do Termo de Consentimento Pós-Esclarecido (apêndice II).

3.3 Tipo de estudo, população, critérios de inclusão e de exclusão

Em um estudo transversal, foram avaliados sessenta e nove pacientes sendo três masculinos e sessenta e seis femininos, com idades variando entre dezoito e setenta e cinco anos. O diagnóstico de artrite reumatóide foi estabelecido segundo critérios revisados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ARNETT e cols.,1988).

Foram incluídos no estudo pacientes com, pelo menos, quatro dos critérios de classificação em artrite reumatóide, estando os critérios de 1 a 4 presentes por, pelo menos, seis semanas. Pacientes com diagnóstico de outras doenças auto-imunes não foram incluídos nesse estudo.

O grupo controle foi constituído por doadoras de sangue com idade variando entre 20 e 60 anos. As doadoras de sangue apresentaram sorologia negativa onde os exames utilizados e as doenças excluídas foram: ELISA (doença de Chagas), VDRL (Sífilis), anti-HBc e HBsAg (hepatite B), anti-HCV (hepatite C), anti-HIV I e II (AIDS), anti-HTLV I e II (leucemia).

3.4 Questionário de qualidade de vida (HAQ)

Após a avaliação clínica pelo Médico responsável, os pacientes receberam orientações a respeito do objeto da pesquisa e responderam ao questionário de avaliação da capacidade funcional, através do "Health Assessment Questionnaire" (questionário de avaliação de saúde) com vinte perguntas que foram divididas em oito componentes. A dificuldade relatada pelo paciente, assim como a necessidade de assistência para executar determinada atividade na semana que antecedeu a entrevista foram avaliados por notas que variaram de 0 (sem qualquer dificuldade) a 3 (incapacidade de executar a tarefa). Os componentes do HAQ são constituídos por duas ou três perguntas sobre as atividades da vida diária como: alimentar-se, vestir-se, locomover-se, manuseio de objetos (avaliando a preensão), alcance e caminhar. A nota do componente equivale à maior nota observada nas duas ou três questões que fazem parte do mesmo. Em seguida foi realizada a média aritmética dos maiores escores dos oito componentes (FERRAZ, 1990).

3.5 Avaliação laboratorial

3.5.1 Coleta e processamento do material para a realização dos ensaios

Uma amostra de 5 ml sangue foi coletada de cada paciente, por punção venosa periférica, em tubos vacutainer (Becton-Dickinson., Plymouth,UK) para a obtenção de soro com posterior realização das dosagens do fator reumatóide e dos anticorpos anti-CCP. As amostras de sangue dos pacientes foram centrifugadas por 5 minutos e o soro foi distribuído em tubos Eppendorfs de 1,5 ml (Sigma Chemical, Co.St Louis ,USA) e conservado a -20°C , até o momento do uso.

3.5.2 Dosagem de fator reumatóide (FR)

Para a determinação quantitativa do FR, foi utilizado o conjunto diagnóstico da Roche (Indianópolis, USA), cujo princípio é o de aglutinação do FR presente na amostra do soro com IgG fixada a partículas de látex.

O complexo formado foi medido por turbidimetria através do equipamento modular Roche-Hitachi no setor de Bioquímica e imunoensaios automatizados do Laboratório Louis Pasteur em Fortaleza-CE.

Os analisadores Roche/Hitachi calcularam automaticamente a concentração de FR de cada amostra. O valor de referência para positividade foi maior que 14 UI/ml.

3.5.3 Dosagem de Anti-CCP

Para a dosagem de anticorpos anti-CCP, foi usada a técnica de ensaio imunoenzimático, utilizando-se o conjunto diagnóstico (Quanta Lite CCP IgG ELISA, INOVA Inc, San Diego, CA 92131) . As amostras em duplicata foram diluídas 1:40 com o tampão de diluição e colocadas 100 uL em cada poço contendo peptídeo cíclico citrulinado (CCP1), seguida de uma incubação por 60 minutos a 37°C, em uma câmara úmida. Após a lavagem da placa foram adicionados 100uL de solução de conjugado (anti-IgG humana ligada à peroxidase) seguida de nova incubação por 60 minutos a 37°C, em uma câmara úmida. Depois de nova lavagem, foram adicionados 100uL de solução de substrato, com nova incubação por 30 minutos, à temperatura ambiente (20-25°C), no escuro. Após 30 minutos foram adicionados 100uL de solução de interrupção. A leitura dos valores de absorbância foi realizada a 450nm e calculada a quantidade relativa de unidades/mL em cada amostra, descontado o valor do branco (contendo apenas tampão de diluição). Para o cálculo dos resultados semiquantitativos, foi utilizada a curva padrão em que foi calculado o valor médio das leituras efetuadas, feita a absorbância média (DO) das amostras na curva padrão contra seus valores em unidades.

QUADRO 3 - Valores de referência para a dosagem de anticorpos anti-CCP pelo conjunto diagnóstico Quanta Lite IgG ELISA (Inova).

Resultados	Unidades
Negativo	<20
Fracamente positivo	20-39
Moderadamente positivo	40-59
Fortemente positivo	>60

3.6 Análise Estatística

Nas análises comparativas entre os vários grupos foram utilizados o teste exato de Fisher e o teste de Spearman nas análises de correlação, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 População estudada

4.1.1 Identificação

Sessenta e nove pacientes com artrite reumatóide foram avaliados, oriundos dos ambulatórios dos Serviços de Reumatologia do Hospital César Cals e do Hospital Geral de Fortaleza, da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Com relação à distribuição da artrite reumatóide conforme o sexo, três pacientes eram do sexo masculino (4,34%) e sessenta e seis do sexo feminino (95,65%), havendo o predomínio dessa doença no sexo feminino, numa proporção de 22:1 (tabela 1). Observou-se que 59,4% dos pacientes tinham entre 28 e 45 anos, conforme representado na tabela 2 e figura 2.

TABELA 1 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide conforme o sexo

Sexo	Nº de pacientes	Percentual
Masculino	03	4,35
Feminino	66	95,65
Total	69	100

TABELA 2 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide segundo a faixa etária.

Faixa etária		Número de pacientes.	Percentual de pacientes
18	┆ 28	4	5,8
28	┆ 38	20	29,0
38	┆ 48	21	30,4
48	┆ 58	13	18,8
58	┆ 68	10	14,5
68	┆ 78	1	1,5
TOTAL		69	100,00%

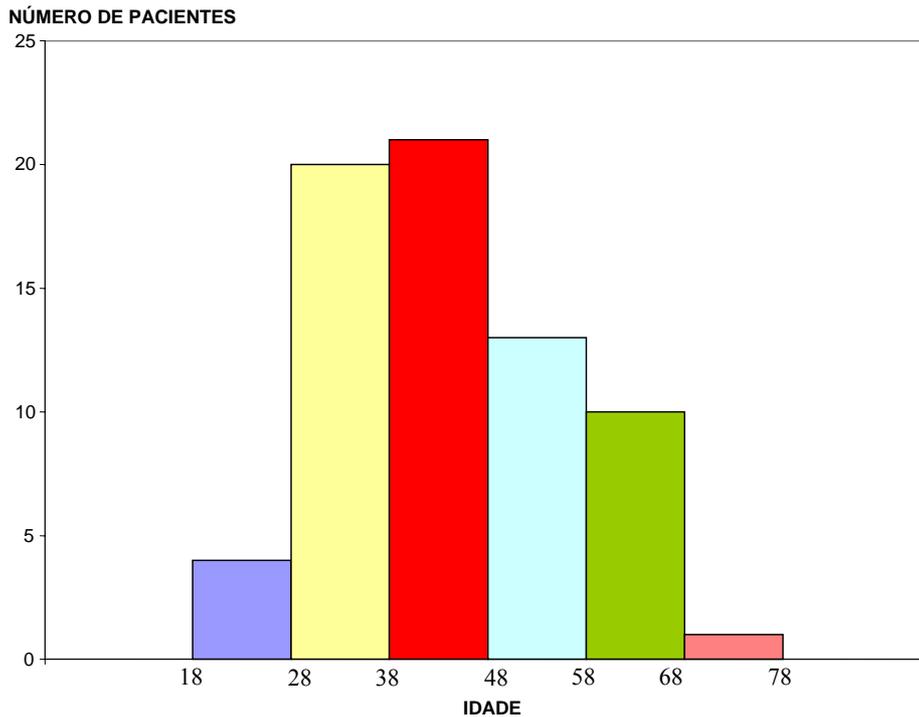


FIGURA 2 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide, segundo a faixa etária

4.2 Aspectos clínicos dos pacientes

O diagnóstico de artrite reumatóide foi estabelecido segundo critérios preconizados pelo Colégio Americano de Reumatologia. A Tabela 3 demonstra a distribuição desses critérios nos pacientes com artrite reumatóide, da qual excluimos apenas o critério erosões ósseas pela dificuldade em obter essa informação.

TABELA 3 - Distribuição dos 69 pacientes com artrite reumatóide, segundo a presença dos critérios de classificação

Crítérios	Número de pacientes	Percentual
Rigidez matinal > 1h	69	100%
Artrite de mãos	69	100%
Artrite em mais de três articulações	69	100%
Comprometimento simétrico bilateral	69	100%
Fator reumatóide positivo	48	69%
Nódulos reumatóides	3	4%
TOTAL	69	100%

Na tabela 4 está o número de critérios diagnósticos apresentados pelos sessenta e nove pacientes com artrite reumatóide no momento da coleta. Observou-se que quarenta e oito apresentaram FR positivo, três apresentaram nódulos reumatóides e todos possuíam os critérios rigidez matinal por mais de uma hora, artrite de mãos, artrite em mais de três articulações e comprometimento bilateral. Com relação às manifestações extra-articulares, dos sessenta e nove pacientes, observamos que três pacientes apresentavam nódulos reumatóides; um apresentava Síndrome de Felty, um apresentava vasculite e um desenvolveu pneumonite.

TABELA 4 – Distribuição dos 69 pacientes segundo o número de critérios de classificação para artrite reumatóide

Número de critérios diagnósticos	Nº de pacientes	Percentual (%)
4	37	53
5	30	43
6	2	2
Total	69	100

A tabela 5 contempla a classificação das manifestações extra-articulares para os seis pacientes que apresentaram estes dados clínicos entre os com artrite reumatóide em estudo.

TABELA 5 – Classificação dos 6 pacientes segundo a presença de manifestações extra-articulares

Manifestações extra-articulares	Número de pacientes	Percentual
Nódulos reumatóides	3	50
Síndrome de Felty	1	16,7
Vasculite	1	16,7
Pneumonite	1	16,7
TOTAL	6	100

4.3 A Avaliação da qualidade de vida (HAQ)

A tabela 6 demonstra a distribuição dos escores do HAQ nos pacientes estudados (escore de 0 a 3), em que as faixas predominantes foram nos escores entre 0,90 a 1,50. Observou-se que quarenta e um apresentaram HAQ > 1,20. As atividades em que os pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior incapacidade funcional, foram os seguintes itens: higiene, alimentação, locomoção e manuseio de objetos (preensão) (figura 3).

TABELA 6 - Distribuição dos escores do questionário HAQ em pacientes com artrite reumatóide

Escore		Número de pacientes.		Percentual de pacientes
0	┆	0,30	6	8,7
0,30	┆	0,60	1	1,5
0,60	┆	0,90	5	7,2
0,90	┆	1,20	16	23,2
1,20	┆	1,50	9	13,0
1,50	┆	1,80	16	23,2
1,80	┆	2,10	12	17,4
2,10	┆	2,40	4	5,8
TOTAL			69	100,00%

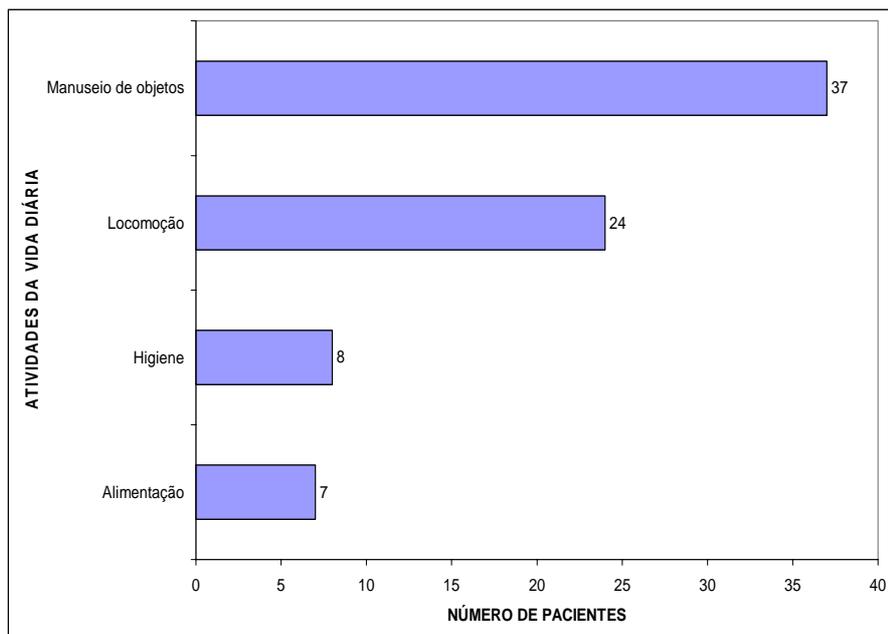


FIGURA 3 - Distribuição das atividades da vida diária em que os pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior incapacidade funcional

A figura 4 mostra a correlação entre a idade do paciente e os valores do questionário de qualidade de vida (HAQ). Observou-se, que quanto maior a idade, maior é o valor do HAQ ($p = 0,0200$).

Não se observou associação entre a presença dos auto-anticorpos estudados e um maior grau de incapacidade funcional, medido através do HAQ, assim como não houve correlação entre os valores do HAQ e as dosagens dos auto-anticorpos anti-CCP e FR.

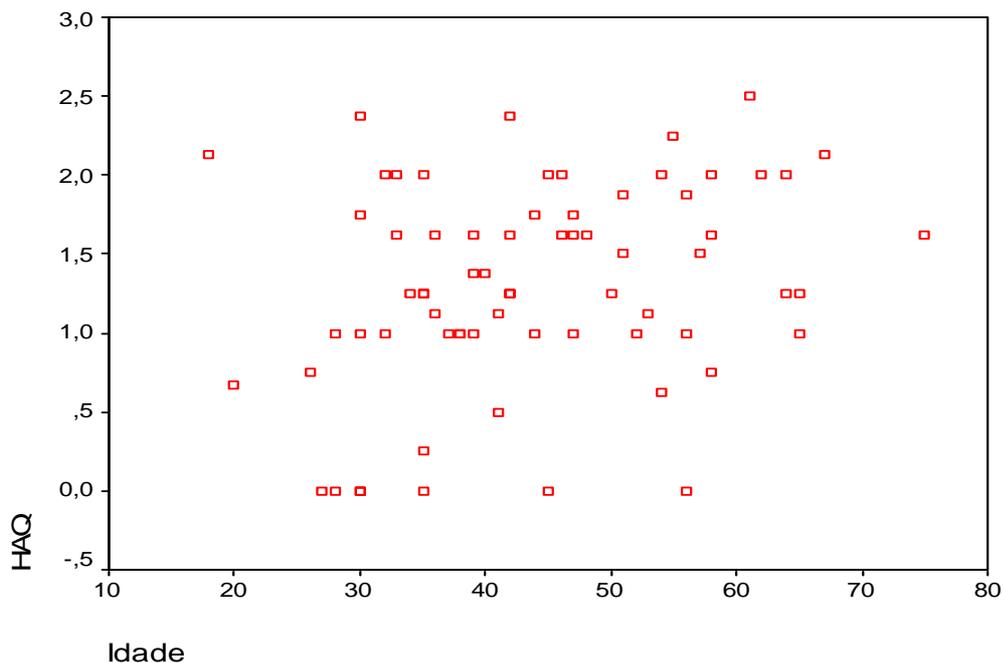


FIGURA 4 - Correlação entre idade dos pacientes com artrite reumatóide e HAQ ($p=0,0200$).

4.4 Dosagens de fator reumatóide e de anticorpos anti-CCP.

O fator reumatóide foi positivo em quarenta e oito dos 69 pacientes com artrite reumatóide. As dosagens de fator reumatóide e de anti-CCP foram comparadas nos sessenta e nove pacientes com artrite reumatóide em que 36 pacientes apresentaram positividade para o anti-CCP, sendo 35 destes também positivos para o fator reumatóide. Dos quarenta e oito pacientes com fator reumatóide positivo, treze apresentaram negatividade para o anti-CCP. Vinte pacientes foram negativos em ambos os testes (tabela 7). Com esses dados, observou-se que há uma forte correlação entre as duas dosagens (Fisher $p<0,0001$) confirmada pelo teste de Spearman (figura 5).

TABELA 7 - Comparação entre os resultados das dosagens de FR e anti-CCP em 69 pacientes com artrite reumatóide

FR	Anti-CCP		Total
	negativo	positivo	
Negativo	20	1	21
Positivo	13	35	48
Total	33	36	69

Teste exato de Fisher, $p < 0,0001$.

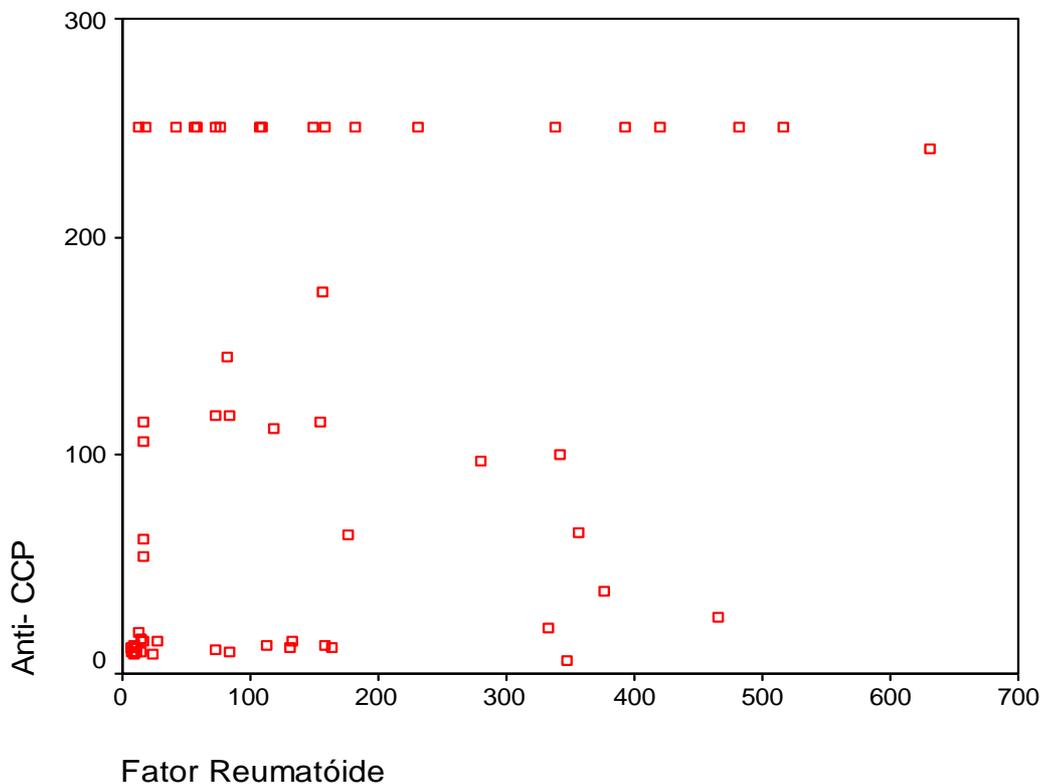


FIGURA 5 - Análise de correlação entre fator reumatóide e anti-CCP . Teste de Spearman $r=0,5611$, $p < 0.0001$

A tabela 8 mostra os resultados das dosagens de FR e anti-CCP em 20 indivíduos do grupo controle e os resultados dos 69 pacientes com artrite reumatóide. Dos pacientes com AR, trinta e seis foram positivos para o anti-CCP e quarenta e oito foram positivos no fator reumatóide. No grupo controle, um foi positivo no FR e dois apresentaram positividade para o

anti-CCP. Dezenove indivíduos do grupo controle apresentaram negatividade para o FR, e dezoito foram negativos na dosagem de anti-CCP.

TABELA 8 - Comparação entre os resultados de FR e anti-CCP em 20 indivíduos do grupo controle e os 69 pacientes com artrite reumatóide

<i>Sorologia</i>	<i>Doentes</i>		<i>Controle</i>	
	Anti-CCP	FR	Anti-CCP	FR
Negativo	33	21	18	19
Positivo	36	48	2	1
Total	69	69	20	20

Na tabela 9, está descrita a distribuição de 66 pacientes conforme o número de critérios de classificação em AR e o intervalo da concentração sérica de anticorpos anti-CCP. Dos pacientes com concentração sérica de anti-CCP menor que 20 U/ml, vinte e um apresentaram 4 critérios, doze com 5 critérios e nenhum apresentou 6 critérios. Dentre os pacientes que apresentaram dosagens iguais ou maiores que 60 U/ml, treze tinham 4 critérios, dezoito com 5 critérios e dois com 6 critérios. Três pacientes com 4 critérios apresentaram concentrações de anti-CCP entre 20 U/ml e 60 U/ml.

TABELA 9 - Distribuição de 66 pacientes conforme o número de critérios de classificação para o diagnóstico de artrite reumatóide e o intervalo da concentração sérica de anticorpos anti-CCP

Critérios de classificação	Intervalo da concentração de anti-CCP		TOTAL
	< 20 U/ml	≥ 60 U/ml	
4*	21	13	34
5	12	18	30
6	0	2	2

* Três pacientes com 4 critérios apresentaram concentrações de anti-CCP entre 20 U/ml e 60 U/ml

A tabela 10 representa a distribuição de 69 pacientes com artrite reumatóide e o intervalo da concentração sérica de fator reumatóide. Vinte e um pacientes apresentaram concentrações menores que 14 U/ml, em que trinta e sete tinham 4 critérios. Entre as concentrações de 14 U/ml a 60 U/ml, quatro pacientes apresentaram quatro critérios, nove com cinco critérios e nenhum com seis. Dos pacientes com dosagens maiores que 60 U/ml, doze apresentaram quatro critérios, vinte e um apresentaram cinco critérios, e dois com seis critérios.

TABELA 10 - Distribuição de 69 pacientes conforme o número de critérios de classificação para o diagnóstico de artrite reumatóide e o intervalo da concentração sérica de fator reumatóide

Critérios de diagnóstico	Intervalo da concentração sérica de FR			TOTAL
	<14 U/ml	>14 < 60 U/ml	>60 U/ml	
4	21	4	12	37
5	0	9	21	30
6	0	0	2	2
TOTAL	21	13	35	69

5 DISCUSSÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune caracterizada pela destruição articular podendo levar ao declínio funcional e à incapacidade (DARCY; HORLES, 2003).

O diagnóstico da artrite reumatóide baseia-se nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, onde somente a presença do fator reumatóide foi incluída como critério sorológico (ARNETT, 1988). Esse ensaio pode ser positivo nos pacientes com AR, nos indivíduos saudáveis ou com outras doenças. No entanto, desde os anos 60, outros auto-anticorpos têm sido estudados, como os auto-anticorpos antiperinuclear, antiqueratina ou como alguns preferem chamar, os anticorpos antifilagrina (LEE et al., 2003).

O fator reumatóide não é considerado um marcador fidedigno para o diagnóstico de AR, sendo esse diagnóstico baseado na história do paciente, no exame físico e radiológico, sendo o FR, usado apenas como auxílio no diagnóstico (SATO, 2004).

No final da década de 80, chegou-se à conclusão de que os anticorpos antiperinucleares (APF) e antiqueratina (AKA) eram relacionados, em que o APF reconhecia a molécula profilagrina e o AKA reconhecia a filagrina. Após alguns anos, foi comprovado que ambos reconhecem peptídeos citrulinados (ANDRADE, 2004).

Na tentativa de contribuir para o esclarecimento do papel dos anticorpos anticitrulina na artrite reumatóide, a presença deles foi avaliada em pacientes com essa doença e comparada com a do fator reumatóide. Assim 69 pacientes com artrite reumatóide foram selecionados dos ambulatórios do Hospital Geral de Fortaleza e Hospital César Cals e escolhido um grupo controle composto por mulheres doadoras de sangue com idades entre 20 e 60 anos.

Foram avaliados, no presente estudo, pacientes previamente diagnosticados e já em acompanhamento ambulatorial com o Reumatologista. No grupo de 69 pacientes com AR, 66 eram do sexo feminino, numa proporção entre mulheres e homens de 22:1.

Quanto à idade, ocorreu um predomínio de pacientes nas faixas etárias entre 28 e 48 anos. O pico de maior incidência de AR ocorre entre 35 e 45 anos, sendo as mulheres duas a três vezes mais acometidas que os homens (DESIREE, 1991).

As manifestações extra-articulares da artrite reumatóide tendem a ocorrer nos pacientes graves, de longa duração e nos soropositivos de FR, principalmente nos que apresentam altos títulos de fator reumatóide (CHAHADE, 1993; BACON, 1997).

Nesse estudo, seis pacientes apresentaram manifestações extra-articulares, tendo três deles apresentado nódulos reumatóides, e dois destes estavam com fator reumatóide positivo. Os nódulos reumatóides podem afetar 20% dos pacientes com artrite reumatóide, principalmente pacientes com FR positivo, refletindo a atividade da doença, pois costumam desaparecer quando a doença está inativa (BACON, 1997).

Existem várias escalas para a avaliação dos diversos aspectos da vida dos pacientes reumáticos, bem como o impacto da doença na vida deles. O HAQ é uma medida confiável de habilidade funcional, listando vinte tarefas das atividades da vida diária e solicitando que o paciente avalie a dificuldade para realizá-las (FERRAZ, 1990).

No presente estudo, o HAQ foi usado para avaliar a incapacidade dos pacientes com artrite reumatóide na realização de atividades da vida diária, tendo como resultado, quarenta e um pacientes com escore maior que 1,20 em que foi considerado que os pacientes apresentaram alguma dificuldade na realização das atividades da vida diária. Também no estudo, observou-se que as atividades em que os pacientes apresentaram incapacidade funcional com escore três, estavam nos itens higiene, alimentação, locomoção e manuseio de objetos (preensão).

Foi encontrada correlação entre a idade dos pacientes e o HAQ, associando o declínio funcional à doença e ao processo natural de envelhecimento.

Não houve correlação do HAQ entre os auto-anticorpos fator reumatóide e anti-CCP.

Kastbom e cols (2000) avaliaram pacientes com artrite reumatóide e características clínicas dos pacientes anti-CCP positivos e anti-CCP negativos e não encontraram associação desses auto-anticorpos com a avaliação da capacidade funcional através do HAQ. Os mesmos autores não encontraram correlação significativa entre dosagens de fator reumatóide e HAQ.

De forma similar, Van der Helm-van Mil e cols (2005) acompanharam 454 pacientes com AR, em que 228 eram anti-CCP positivos e 226 eram anti-CCP negativos, a avaliação funcional mensurada pelo HAQ não teve correlação significativa com os auto-anticorpos, nos dois grupos.

A distribuição dos 69 pacientes conforme o número de critérios de classificação em AR foi observada em que trinta e sete pacientes apresentaram quatro critérios, trinta com cinco, seguido de apenas dois pacientes com seis critérios. Não foi considerada, nessa análise a presença das erosões ósseas.

Kastbom e cols (2000) avaliaram pacientes com artrite reumatóide e características clínicas dos pacientes anti-CCP positivos e anti-CCP negativos e a associação do anti-CCP com o número de critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e encontraram correlação positiva entre o número de critérios de classificação do ACR e a frequência dos pacientes anti-CCP positivos ($p < 0,001$) e observaram que não existiam diferenças significantes entre o número de articulações acometidas com a presença ou ausência dos anticorpos anti-CCP.

Observou-se ainda, neste estudo, o intervalo da concentração sérica de fator reumatóide, em que vinte e um pacientes estavam com concentrações menores que 14U/ml, treze com dosagens entre 14U/ml e 60 U/ml e trinta e cinco pacientes com resultados maiores que 60U/ml. Neste último grupo, doze pacientes estavam com quatro critérios de classificação, vinte e um com 5 e dois com 6 critérios.

Algumas alterações observadas em AR podem ser consideradas sinal de pior prognóstico, como o fator reumatóide em títulos elevados, a presença de mais de vinte articulações dolorosas e edemaciadas, manifestações extra-articulares e diminuição da capacidade funcional. Contudo, estes critérios são utilizados na prática clínica sem que exista, na literatura, um consenso a respeito deles.

As dosagens de fator reumatóide e anti-CCP foram comparadas nos sessenta e nove pacientes com artrite reumatóide e trinta e cinco pacientes apresentaram positividade em ambos os testes. Dezenove pacientes eram FR negativo, sendo que apenas dois destes, foram anti-CCP positivos. Dos quarenta e nove pacientes com FR positivo, trinta e cinco foram positivos nas dosagens de anti-CCP.

Comparando as dosagens de anticorpos anti-CCP e FR nos indivíduos do grupo controle, dois foram positivos no anti-CCP e um no FR. Dezenove indivíduos do grupo controle apresentaram negatividade para o FR, e dezoito no anti-CCP.

Lee; Schur (2003) determinaram a frequência dos anticorpos anti-CCP em um grupo de 249 pacientes com doenças reumáticas, testando também o fator reumatóide, os pacientes com FR positivo também apresentaram positividade ao anti-CCP. Ainda nesse estudo, 14 pacientes apresentaram anti-CCP positivo sem artrite reumatóide, 13 tinham outra doença reumatológica e apenas um com doença não inflamatória (fibromialgia).

Bizzaro e cols (2001) estudaram anticorpos anti-CCP em 330 amostras de soro, 98 de pacientes com AR e 232 pacientes controles com outras doenças e indivíduos saudáveis. Os pacientes com AR, positivos para o anti-CCP tiveram uma concentração média de anticorpos de 100U/ml, pacientes com outras patologias e controles negativos para o anti-ccp

tiveram uma média entre 6,8 a 7,6 unidades. A sensibilidade do FR foi de 62% e especificidade de 84% e especificidade. Quando usados os dois anticorpos, a especificidade foi de 99,6%. No mesmo estudo, observaram que, nos pacientes em início da doença, diagnóstico feito <1 ano, a correlação com anti-CCP foi muito significativa ($p=0.004$).

O estudo de Bizarro e cols mostrou uma forte correlação entre os auto-anticorpos anti-CCP e FR ($p= 0.0002$) e demonstrou que as amostras positivas mostraram altas concentrações de anticorpos com valor médio de 100 U/ml, enquanto que amostras negativas não ultrapassaram 39 U/ml.

Van der Helm-van Mil e cols (2005) acompanharam, desde 1993, em um estudo de coorte, 454 pacientes incidentais (aleatórios) que apresentavam AR, no Departamento de Reumatologia do Centro Universitário de Leiden, o único centro de referência em reumatologia numa região de 400.000 habitantes, no leste da Holanda e orientaram clínicos gerais a encaminhar pacientes quando a artrite fosse suspeitada. Os pacientes referenciados poderiam ser vistos dentro de duas semanas sendo incluídos no programa quando o exame médico revelasse artrite, com aparecimento dos sintomas de duração menor que dois anos. Na primeira visita, o reumatologista aplicava um questionário sobre os sintomas iniciais e os pacientes respondiam o questionário de avaliação de saúde, perguntando sobre a habilidade do paciente executar várias atividades da vida diária, referentes à semana anterior à consulta. Realizaram mensuração da amplitude articular e medida do edema avaliando ainda a presença de articulações dolorosas.

Os resultados de Van der Helm-van Mil e cols (2005) revelaram que dos 454 pacientes com AR, 228 eram anti-CCP positivos e 226 eram anti-CCP negativos. Os sintomas precoces, o número de articulações edemaciadas e dolorosas, o nível de proteína C reativa e destruição radiológica, durante quatro anos de acompanhamento, foram comparados tanto com o grupo que apresentou anti-CCP positivo como o grupo de anti-CCP negativo. Não existiram diferenças entre os sintomas iniciais, tipo, localização e distribuição desses sintomas nos pacientes com AR com anti-CCP positivo ou negativo. A média de articulações dolorosas e edemaciadas, para as diferentes articulações também foi comparada com os resultados das dosagens de anti-CCP, com resultado similar, ou seja, não havia diferença entre paciente anti-CCP positivo ou negativo. No acompanhamento, pacientes com anti-CCP positivo tinham mais articulações edemaciadas e grave destruição articular. O estudo concluiu não haverem diferenças clínicas entre pacientes anti-CCP positivos ou pacientes anti-CCP negativos, diferenciando-se apenas no curso da doença. .

O presente estudo, de forma similar, concluiu não existirem diferenças clínicas entre os pacientes com anti-CCP positivo ou negativo, bem como entre os resultados dessa dosagem de anticorpo e o número de articulações dolorosas e edemaciadas ou ainda comparando com o questionário de avaliação de saúde (HAQ).

O anti-CCP é uma nova ferramenta podendo ser associado ao fator reumatóide para confirmar o diagnóstico clínico de AR. No entanto, apesar da literatura mundial enfatizar a superioridade do anti-CCP em relação ao fator reumatóide, por sua alta especificidade para AR, em nossa população, considerou-se que o anti-CCP não foi superior ao FR no diagnóstico da artrite reumatóide definida. A artrite reumatóide representa um constante desafio, com suas manifestações sistêmicas e articulares, constantemente com novas e estimulantes questões. Um profundo conhecimento sobre essa doença, seu diagnóstico e progressão são essenciais para avaliar e ponderar sobre as intervenções necessárias e contribuir para diminuir o impacto da doença na vida dos pacientes, melhorando sua qualidade de vida.

6 CONCLUSÕES

1. Houve correlação entre as dosagens dos auto-anticorpos fator reumatóide e anti-CCP.
2. Não foram encontradas diferenças clínicas entre os pacientes com artrite reumatóide anti-CCP positivos ou anti-CCP negativos.
- 3 Houve um maior número de critérios de classificação para AR nos pacientes com concentração sérica maior que 60U/mL caracterizando maior gravidade da doença.
4. Quando maior a idade do paciente maior foi o escore do HAQ.
5. As atividades da vida diária em que os pacientes com artrite reumatóide apresentaram maior incapacidade funcional foram: alimentação, higiene, locomoção e manuseio de objetos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, L.E.C. O Sistema de auto-anticorpos contra peptídeos citrulinados. **Sinopse de Reumatologia**, v.1, p 6-11, 2004.
- ARNETT, F.C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 31, n.315-324, 1988.
- HARRIS ED Jr - Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. **New England Journal of Medicine**, 322: 1277-89, 1990.
- BACON, P.A; MOOTS, R.J - Extra-articular Rheumatoid Arthritis. In: Koopman W.J. **Arthritis and Allied Conditions**. A Textbook of Rheumatology. 13th ed. Baltimore: 10-20. Williams & Wilkins, 1997.
- BIZZARO, N. et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. **Clinical Chemistry**, v.47,n.6,p.1089-1093, 2001.
- BONNIE, B.; FRIES, J. F . The Stanor Health Assesment Questionnaire: Dimensions and practical applications.**Health Qual Life Outcomes**, v.1.n.1, p. 20, 2003.
- BRENNAN,P.; SILMAN. A. Are hormonal associations with rheumatoid arthritis due to HLA DR-4 status? **British Journal Rheumatology**, v. 35, p. 228, 1996.
- BRENNAN, F.M.; MAINI, R.N.; FELDMANN, M.Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. **Springer Seminars in Immunology**, v.20, p.133-147,1988.
- CARSON-DICK,W. **An introduction to clinical rheumatology**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.
- CHAHADE,W.H - Rheumatoid Arthritis: systemic manifestations, complications and unusual aspects. Proceedings, XVII ILAR Congress of Rheumatology. **Revista Española de Reumatologia**, 20 (suppl1): 144-5, 1993.
- CHIBNALLJ, T. ; TAIT, R.C. The quality of life scale: a preliminary study with chronic pain patients. **Psycology and Health**, v.4, p.283-292, 1990.
- CHOY, E.H.S.; PANAYI, G.S .Cytokine pathways and joint inflammation rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v.344, n.12, p.907-916, 2001.
- CHRISTEN, U.R.S; VON HERRATH, M. Initiation of autoimmunity .**Current Opinion in Immunology**; v.18, p759-767, 2004.
- CHUNG, M.C. An critique of the concept of quality of life. **International Journal of Health Care Quality Assurance**, .v.10, n.2, p.283-292, 1990.
- CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação de qualidade de vida. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.43, n.2 ,2001.

DARCY, S. M.; HOLERS, V. M. Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? **Arthritis & Rheumatism**, v.48, n.10, p. 2701-2705, 2003.

DAVIDSON, A. M. B; DIAMOND, B.M.D. Autoimmune diseases. **New England Journal of Medicine**, v.345, n.5, 2001.

DESIREE, M.F.M; VAN DER HEIJDE; PIET, L.C.M. Older versus younger onset Rheumatoid Arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, 18: 1285-9, 1991.

DIEPPE, P. A.; DOHERTY, M; MARFARLANE, D. G. **Rheumatological Medicine** . London: Churchill Livingstone, 1985.

DUBUCQUAI, S. et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic diseases**, v. 63, p.415-419, 2004.

ESKDALE, J. et al. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.4, n.95, p.: 9465-70, 1998.

FERRAZ, M.B.; OLIVEIRA, L.M; ARAÚJO, P.M. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. **The Journal of Rheumatology**, v.17, p.813-817, 1990.

FERRAZ, M.B; ATRA, E. Avaliação da qualidade de vida em reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.30, n.6, p.169-172, 1990.

FERREIRA, W. A.; ÁVILA, L.M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-ímmunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

FLECK, M.P.A. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Revista da Saúde Pública**, v.4, n.2 , 2000.

FORSLIND, K. et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.63, p.1090-1095, 2004.

FRANCES, G. A.; GERALDO, M.; ÁVILA, M.G.B. Qualidade de vida, atividade física e envelhecimento. **A terceira idade**, v.16, n.32, p:52-65, 2005.

GILL, T. M.; FEINSTEIN, A. R. A critical appraisal of the quality of life measurements. **Journal of the American Medical Association**, v.272 , p.619-626, 1994.

GOLDING, D .N. Management of rheumatoid arthritis. In :Golding DN .ed. **A synopsis of rheumatic diseases**. 5th edition .London: Whight: p.78-79, 1988.

HOLMES, M.; DICKERSON. J .The quality of life design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients. **International Journal Study**, v.241, p.15-24, 1987.

HOUSSEIN, D.A et al. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: comparative effects of different antigens. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, 27:46-53, 1998.

KASTBOM, A. et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 4, n.63, p.1085-1089, 2003.

LAURINDO, I.M.M; TORIGOE, D.Y "Artrite Reumatóide".In: YOSHINARI, N H; BONFÁ, E. S. **Reumatologia para o clínico**. São Paulo: Roca, 2000, p 11-24.

LEE, D.M.; SCHUR, P.H .Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.62, p.870-874, 2003.

MASSABLIKI, O.S. et al. Clinics implications of autoantibodies in HIV infection.**Aids**, v.11, p.1845-1850, 1997.

MCDONOUGH, E.M. et al. Changes in quality of life resulted in a population of patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. **Head Neck**, v.18 , n.6, p.487-493, 1996.

MORTON, RP. Laryngeal cancer: quality of life and cost effectiveness. **Head Neck**, v.19, n.4, p. 243-250, 1997.

NIELEN, M.M.J et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors.**Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n.2, p. 380-386, 2004.

NIJENHUIS. S. et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: Clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. **Clinica Chemica Acta**, v.350, p. 17-34, 2004.

SATO, E.I. **Reumatologia**. Guia de Medicina ambulatorial e Hospitalar. UNIFESP / Escola Paulista de Medicina, Editora Manole, 2004.

SCHELLEKENS, G.A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recogzing a cyclic citrullinated peptide.**Arthritis and Rheumatism**, v. 43, p.155-163, 2000

SEGRE, M.; FERRAZ, F.C.O.O conceito de saúde. **Revista de Saúde Pública**, v.31, n.5, 1997.

SILVEIRA, I.G.; KEISERMAN, M.W.; VON MÜHLEN,C.A. Estudo clínico laboratorial do Fator anti-perinuclear na AR. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 40, p.159-167,2000.

VAN BOEKEL, M.A.M.; VAN VENROOIJ. W.J. Modifications of arginines and their role in autoimmunity. **Autoimmunity Review**, v.2, p.57-62, 2003.

VAN DER HELM-VAN MIL, AHM et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v.7, p. 949-958, 2005.

VAN ROON, J.A; LAFEBER, F.P.; BUISMA, J.W. Synergistic activity of the interleukin-4 and interleukin-10 in suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. **Arthritis and rheumatism**, v. 44, p.3-12, 2001.

VIDIGAL, E. et al. The foot in cronic rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.34, p.292-297, 1975.

APÊNDICE I

TERMO DE CONSETIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Título do estudo: Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com artrite reumatóide: Análise comparativa do fator reumatóide e de anticorpos anticitrulina

Investigadores responsáveis:

Dra Vilena Figueiredo Xavier, endereço e telefones: Rua Antonio Augusto No 2534, apto 101 A, no bairro Joaquim Távora em Fortaleza-CE, fone (85) 3253-4016 ou 9984- 6544. Dra Lilia Ma Carneiro Câmara, endereço e telefones: Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina–UFC, fone (85) 4009-8301 e 9973-2748.

Local de Investigação: Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina–UFC, Hospital César Cals e Hospital Geral de Fortaleza

Declaração de participação voluntária:

Autorizo minha participação na pesquisa acima citada e estou ciente que:

1. O objetivo da pesquisa é estudar as alterações que ocorrem no sangue das pessoas com artrite reumatóide.
2. Serão coletados 10ml de sangue por punção venosa, sabendo que durante a coleta poderei sentir dor e/ou ficar com um pequeno “arroxeadado” no local.
3. A participação não fará mal à saúde.
4. A recusa não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento.
5. Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.
6. Os resultados obtidos durante a pesquisa serão mantidos em sigilo e a pesquisadora não identificará o paciente por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos.
7. A pesquisadora manterá o paciente informado em relação ao progresso da pesquisa caso julgue relevante ou seja inquirida pelo paciente e/ou familiares.
8. Poderei contatar a Secretaria da Comissão de Ética (fone: 40098346) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Quem Contatar: Vilena Figueiredo 99846544

Consentimento: Baseado nas informações que recebi, eu, voluntariamente concordo em participar deste estudo.

Nome do paciente:

Assinatura do responsável

Assinatura da pessoa que explicou o consentimento

APÊNDICE II

AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE :ANÁLISE COMPARATIVA DO FATOR REUMATÓIDE E DE ANTICORPOS ANTICITRULINA.

FICHA DE AVALIAÇÃO

Matricula/Prontuário _____
 Hospital _____
 Data _____ Endereço _____ Fone: _____

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome _____
 Telefone _____ Data de nascimento _____
 Sexo F () M () Estado Civil _____ Profissão _____

2. HISTÓRIA CLÍNICA

Início dos sintomas _____
 Início do tratamento _____

Início do quadro:

Rigidez matinal	()	Derrame articular	()
Artrite de mãos	()	Nódulos reumatóides	()
Punhos	()	Número de articulações dolorosas	()
IFP	()	Número de articulações edemaciadas	()
MCF	()	Comprometimento simultâneo bilateral	()

Queixa principal atual

Dor() Edema () Inflamação() Perda da função()

3. EXAMES LABORATORIAIS

FR	
Anti-CCP	

APÊNDICE III

Distribuição dos 69 pacientes segundo a presença (S) ou não (N) dos critérios de classificação da artrite reumatóide segundo o Colégio Americano de Reumatologia

Paciente	Rigidez matinal	Artrite de mãos	Artrite em mais de três articulações	Comprometimento simétrico bilateral	Fator reumatóide	Nódulos reumatóides	Número de critérios
1	S	S	S	S	S	N	5
2	S	S	S	S	S	N	5
3	S	S	S	S	S	N	5
4	N	S	S	S	S	N	4
5	S	S	S	S	S	N	5
6	S	S	S	S	N	N	4
7	S	S	S	S	N	N	4
8	S	S	S	S	N	N	4
9	N	S	S	S	N	N	3
10	S	S	S	S	S	N	5
11	S	S	S	S	N	N	4
12	S	S	S	S	N	N	4
13	N	S	S	S	S	N	4
14	S	S	S	S	S	N	5
15	S	S	S	S	N	N	4
16	N	S	S	S	S	N	3
17	N	S	S	S	N	N	3
18	N	S	S	S	N	N	3
19	N	S	S	S	S	N	4
20	N	S	S	S	S	N	4
21	S	S	S	S	N	N	4
22	N	S	S	S	N	S	4
23	S	S	S	S	N	N	4
24	S	S	S	S	S	N	5
25	S	S	S	S	N	N	4
26	S	S	S	S	S	N	5
27	S	S	S	S	S	N	5
28	S	S	S	S	S	N	5
29	N	S	S	S	S	N	5
30	N	S	S	S	N	N	3
31	S	S	S	S	N	N	4
32	S	S	S	S	N	N	4
33	S	S	S	S	S	N	5
34	N	S	S	S	S	N	4
35	S	S	S	S	S	N	5

APÊNDICE III (continuação)

Distribuição dos 69 pacientes segundo a presença (S) ou não (N) dos critérios de classificação da artrite reumatóide segundo o Colégio Americano de Reumatologia

Paciente	Rigidez matinal	Artrite de mãos	Artrite em mais de três articulações	Comprometimento simétrico bilateral	Fator reumatóide	Nódulos reumatóides	Número de critérios
36	S	S	S	S	S	N	5
37	S	S	S	S	S	S	6
38	S	S	S	S	S	N	5
39	S	S	S	S	N	N	4
40	S	S	S	S	S	N	5
41	N	S	S	S	S	N	4
42	S	S	S	S	S	S	6
43	S	S	S	S	S	N	5
44	S	S	S	S	S	N	5
45	S	S	S	S	S	N	5
46	S	S	S	S	S	N	5
47	S	S	S	S	N	N	4
48	N	S	S	S	S	N	4
49	S	S	S	S	S	N	5
50	S	S	S	S	S	N	5
51	S	S	S	S	S	N	5
52	N	S	S	S	S	N	4
53	N	S	S	S	N	N	3
54	N	S	S	S	S	N	4
55	S	S	S	S	N	N	4
56	S	S	S	S	N	N	4
57	S	S	S	S	N	N	4
58	N	S	S	S	N	N	3
59	S	S	S	S	S	N	5
60	N	S	S	S	S	N	4
61	S	S	S	S	S	N	5
62	S	S	S	S	S	N	5
63	N	S	S	S	S	N	4
64	S	S	S	S	S	N	5
65	S	S	S	S	S	N	5
66	S	S	S	S	S	N	5
67	S	S	S	S	S	N	5
68	N	S	S	S	S	N	4
69	N	S	S	S	S	N	4

APÊNDICE IV

Distribuição dos 69 pacientes segundo as iniciais, hospital de atendimento, idade (anos), tempo de início dos sintomas (duração em meses), escore de HAQ, número de articulações dolorosas, dosagem sérica de fator reumatóide (FR) e dosagem sérica de anticorpos anti-CCP

Paciente	Nome	Hospital	Idade (anos)	duração (meses)	HAQ	Número de articulações dolorosas	FR (U/ml)	Anti-CCP (U/ml)
1	AOS	HCC	18	8	2,13	6	481	250
2	AENM	HCC	34	60	1,25	24	132	15
3	AFA	HCC	75	6	1,63	6	154	115
4	ABC	HGF	30	60	0	0	149	250
5	AAMN	HGF	35	24	1,25	20	18	250
6	CSP	HCC	30	72	0	12	12	19
7	ESF	HCC	35	24	1,25	2	13	250
8	EMF	HCC	50	48	1,25	20	16	106
9	ESLS	HGF	32	72	2	6	16	115
10	ECS	HCC	58	60	1,63	10	84	10
11	ENP	HCC	37	6	1	20	10	12
12	FOG	HGF	42	24	2,38	11	11	12
13	FBS	HGF	51	312	1,88	23	73	118
14	FCS	HCC	57	12	1,5	0	17	54
15	FESM	HCC	39	24	1	20	9	10
16	FJSS	HGF	65	240	1,25	20	118	112
17	FRAO	HGF	20	24	0,67	12	8	12
18	FPS	HGF	55	384	2,25	30	10	12
19	FPL	HGF	35	36	0,25	23	56	250
20	FSA	HGF	28	24	0	NR	107	250
21	GCA	HGF	36	240	1,3	18	10	12
22	HMB	HGF	58	120	2	14	11	10
23	IMF	HGF	51	120	1,5	10	7	10
24	JAS	HCC	36	24	1,13	24	72	250
25	JGO	HGF	65	48	1	14	11	12
26	LAA	HCC	42	18	1,25	26	16	15
27	NFS	HCC	33	36	1,63	27	157	175
28	RMLF	HGF	56	36	0	18	158	13
29	RMN	HCC	42	24	1,63	24	41	250
30	RCV	HGF	53	12	1,13	5	8	12
31	VMA	HGF	46	12	1,63	14	10	10
32	TMAA	HCC	47	6	1	NR	8	10
33	ZST	HCC	42	72	1,25	8	392	250
34	ZCX	HGF	47	60	1,63	4	376	38
35	ZCS	HGF	58	120	0,75	26	83	118

APÊNDICE IV (continuação)

Distribuição dos 69 pacientes segundo as iniciais, hospital de atendimento, idade (anos), tempo de início dos sintomas (duração em meses), escore de HAQ, número de articulações dolorosas, dosagem sérica de fator reumatóide (FR) e dosagem sérica de anticorpos anti-CCP

Paciente	Nome	Hospital	Idade (anos)	duração (meses)	HAQ	Número de articulações dolorosas	FR (U/ml)	Anti-CCP (U/ml)
36	ILC	HGF	41	204	0,5	NR	158	250
37	LCOS	HCC	61	24	2,5	24	230	250
38	MMBR	HGF	40	48	1,38	33	15	10
39	MCCA	HCC	35	12	2	10	8	12
40	MASM	HGF	64	96	2	27	630	240
41	MAS	HGF	54	120	0,63	30	517	250
42	MBS	HGF	56	60	1	10	420	250
43	MCCA	HGF	30	72	1,75	35	27	15
44	MCS	HGF	44	120	1	22	131	12
45	MCVM	HGF	41	72	1,13	23	113	13
46	MCPP	HCC	52	12	1	14	356	65
47	MCFS	HCC	44	276	1,75	26	8	12
48	MNX	HGF	26	96	0,75	23	339	250
49	MNAS	HGF	45	300	2	4	182	250
50	MOL	HCC	38	168	1	10	15	16
51	MMSP	HCC	38	24	1	24	176	64
52	MMC	HGF	28	24	1	29	76	250
53	MSM	HCC	67	72	2,13	36	8	12
54	MCB	HGF	33	96	2	6	333	21
55	MESP	HCC	39	4	1,63	18	9	9
56	MEJ	HCC	32	12	1	24	9	13
57	MÊS	HGF	54	24	2	4	8	12
58	MEPP	HGF	39	36	1,38	24	8	12
59	MFA	HGF	27	36	0	2	16	62
60	MFFO	HGF	47	10	1,75	4	58	250
61	OSC	HGF	45	24	0	6	72	11
62	MGNC	HGF	35	24	0	8	23	9
63	MHCC	HGF	30	12	2,38	30	163	12
64	MLLO	HGF	62	24	2	33	109	250
65	MLAA	HGF	56	48	1,88	7	81	145
66	MLSS	HCC	64	60	1,25	24	341	99,9
67	MJGF	HCC	30	48	1	27	348	6,4
68	MJP	HGF	46	144	2	10	466	26
69	MJSC	HGF	48	240	1,63	23	280	97,2

APÊNDICE V

Distribuição dos 20 controles segundo a dosagem sérica de fator reumatóide (FR) e dosagem de anticorpos anti-CCP

Controle	Fator Reumatóide (U/ml)	Anticorpo Anti-CCP (U/ml)
1	7	27
2	7	12,5
3	8	10,5
4	7	14
5	15	13
6	8	9
7	10	12
8	8	12
9	10	10
10	9	8
11	5	12
12	7	12
13	10	21
14	7	7
15	7	7
16	9	16
17	9	10
18	7	6
19	7	11
20	7	11

ANEXO 1

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COMPEPE)

ANEXO II

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (HAQ)

Você é capaz de	Sem qualquer dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
COMPONENTE 1				
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
COMPONENTE 2				
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
COMPONENTE 3				
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levantar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, água ou leite?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
COMPONENTE 4				
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
COMPONENTE 5				
10. Lavar e secar seu 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
COMPONENTE 6				
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5Kg, que está posicionado pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
COMPONENTE 7				
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras	0	1	2	3
COMPONENTE 8				
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3