

Lílian Santuza Santos Porto

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O  
PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE  
CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA  
RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE  
REUMATOIDE ESTABELECIDADA**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte  
2014

Lílian Santuza Santos Porto

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O  
PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE  
CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA  
RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE  
REUMATOIDE ESTABELECIDADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).  
Orientadora: Profa. Cristina Costa Duarte Lanna  
Co-orientadora: Profa. Adriana Maria Kakehasi

Belo Horizonte

2014

P853e Porto, LÍlian Santuza Santos.  
Estudo da associação entre a presença do anticorpo contra o peptídeo citrulinado cíclico e os índices de atividade de doença, de capacidade funcional e de dano estrutural, medido através da radiografia convencional e da ressonância magnética, na artrite reumatóide estabelecida [manuscrito]. / LÍlian Santuza Santos Porto. - - Belo Horizonte: 2014. 66f.: il.  
Orientador: Cristina Costa Duarte Lanna.  
Coorientador: Adriana Maria Kakehasi.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Artrite Reumatoide. 2. Peptídeos Cíclicos. 3. Autoanticorpos. 4. Estudos Transversais. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lanna, Cristina Costa Duarte. II. Kakehasi, Adriana Maria. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 346

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

### **Vice-Reitora**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Pró-Reitor de Pós- Graduação**

Prof. Ricardo Hiroshi Caldeira Takahashi

### **Pró-Reitor de pesquisa**

Prof. Adelina Martha dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Vice-Diretor**

Prof. Humberto José Alves

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

### **Subcoordenadora do centro de Pós-Graduação**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenador**

Prof. Paulo Caramelli

### **Representantes docentes**

Profa. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

### **Representante Discente**

Discente Andréa de Lima Bastos

## **AGRADECIMENTOS**

À orientadora, Profa. Dra. Cristina Costa Duarte Lanna, pela confiança, experiência, sabedoria e essencial orientação.

À co-orientadora, Profa. Dra. Adriana Maria Kakehasi, pela inspiração, por ter acreditado no projeto desde o início e pela fundamental e eficiente cooperação para o cumprimento do presente trabalho.

Ao Dr. Wilson Campos Tavares Júnior, pela contribuição e acessibilidade durante todo o projeto.

Ao Dr. Paulo Madureira de Pádua, coordenador do Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte, pela oportunidade de participar da equipe e pelo incentivo ao projeto.

Ao Prof. Gustavo Pinto da Mata Machado, membro da banca de qualificação, que com grande conhecimento, carinho e entusiasmo, contribuiu para a conclusão do estudo.

À Profa. Carla Jorge Machado, membro da banca de qualificação, que com grande sabedoria, competência e humildade, contribuiu para o entendimento e finalização do presente trabalho.

Ao Dr. Fernando Santana e à ECOAR Medicina Diagnóstica, pelo apoio à realização deste trabalho, através da doação dos exames de ressonância magnética.

Aos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo apoio à execução desta pesquisa, através da doação dos exames de anti-CCP (anticorpo contra o peptídeo citrulinado cíclico).

Aos pacientes com artrite reumatoide atendidos no Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Belo Horizonte e participantes deste trabalho, pela disposição em contribuir para a ampliação do conhecimento nessa área da medicina.

À minha querida família pelo apoio, paciência e amor incondicional.

## RESUMO

**Introdução:** A presença dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) constitui importante ferramenta diagnóstica e prognóstica da artrite reumatoide (AR). De forma adicional, tem sido investigada sua relação com a atividade de doença e capacidade funcional. **Objetivos:** Estudar a relação entre a presença do anti-CCP e os índices de atividade da doença, de capacidade funcional e de dano estrutural, medido através de radiografia convencional (RC) e de ressonância magnética (RM), em um grupo de brasileiros com AR estabelecida. **Métodos:** Estudo transversal com pacientes com diagnóstico de AR, com um a 10 anos de início dos sintomas. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica com pesquisa do anti-CCP. A atividade de doença foi avaliada através do índice de atividade clínica de doença (CDAI, do inglês, Clinical Disease Activity Index) e a capacidade funcional através do questionário de avaliação de saúde (HAQ, do inglês, Health Assessment Questionnaire). A análise da RC de mãos e punhos foi feita pelo índice de Sharp modificado por van der Heijde (SmvH) e a leitura da RM da mão dominante foi feita pelo Sistema de Pontuação de Imagem por Ressonância Magnética na Artrite Reumatoide (RAMRIS, do inglês, Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring). **Resultados:** Foram avaliados 56 pacientes, com mediana e intervalo interquartil (IIq) de idade de 55 (47,5-60) anos, sendo 50 (89,3%) do sexo feminino, 37 (66,1%) anti-CCP positivos e 25 (44,7%) tabagistas ou ex-tabagistas. O valor da mediana (IIq) do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 0 (0-1). As medianas (IIq) do CDAI e do HAQ foram de 14,75 (5,42-24,97) e 1,06 (0,28-1,75), respectivamente. Vinte e três pacientes (41%) estavam em remissão ou em baixa atividade de doença. A avaliação de imagem mostrou mediana (IIq) do SmvH de 2 (0-8) e do RAMRIS de 15 (7-35). Não houve associação do anti-CCP com o CDAI, com o HAQ e com os escores de dano articular de SmvH e de RAMRIS. **Conclusão:** Não foi possível estabelecer associação do anti-CCP com a gravidade da doença, medida pelos índices de atividade de doença, de capacidade funcional e o dano estrutural, mesmo através da RM. Questiona-se, com esses resultados, uma menor influência do anti-CCP no prognóstico de pacientes com doença mais favorável. Até o momento, não podemos corroborar a indicação para a pesquisa do anti-CCP como uma ferramenta prognóstica em AR estabelecida.

**Palavras chave:** Anti-CCP, atividade de doença, capacidade funcional e dano estrutural.

## ABSTRACT

**Introduction:** The presence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) is an important diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis (RA). The relation between disease activity and functional capacity was also studied. **Objectives:** To evaluate the relation between the presence of anti-CCP and indices of disease activity, functional capacity and structural damage indices, as measured by means of conventional radiography (CR) and magnetic resonance imaging (MRI) in a group of Brazilians with established RA. **Methods:** A cross-sectional study was carried out on patients diagnosed with RA and with one to ten years of symptoms. The participants underwent clinical examination and were given the anti-CCP test. Disease activity was measured by the Clinical Disease Activity Index (CDAI), and functional capacity was estimated by the Healthy Assessment Questionnaire (HAQ). The CR analysis of the hands was carried out by the Sharp index modified by van der Heijde (SmvH) and the MRI analysis of the dominant hand by the Rheumatoid Arthritis Magnetic Image Scoring (RAMRIS). **Results:** Fifty-six patients were evaluated. Their median and interquartile interval (IIq) age was 55 (47.5-60) years, with women comprising 89.3% of the participants. Thirty-seven (66.1%) patients were anti-CCP positive and twenty-five (44.7%) were smokers or ex-smokers. The median (IIq) of the interval between inception of the symptoms and diagnosis was 0 (0-1). The medians (IIq) CDAI and HAQ were 14.75 (5.42-24.97) and 1.06 (0.28-1.75), respectively. Forty-one percent were in remission or had low disease activity. Image evaluation found a SmvH median (IIq) of 2 (0-8) and a RAMRIS median (IIq) of 15 (7-35). No association was found between the anti-CCP and the CDAI, HAQ or with the damage scores SmvH and RAMRIS. **Conclusion:** Our results did not establish any relation between the anti-CCP and the disease severity, measured by disease activity, functional capacity and joint damage indices, even when analyzed by MRI. Early diagnosis and appropriate response to therapeutic intervention could have contributed to the formation of a group of persons with less severe and less erosive disease. With these results, a lower influence of anti-CCP on the prognosis of patients with more favorable disease profile was raised. At the present moment we cannot recommend the anti-CCP as a prognostic tool in established RA.

**Key-words:** Anti-CCP, Disease Activity, Functional Capacity, Structural Damage.

## SUMÁRIO

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....                                                                     | 8  |
| 1.1. EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO DA ARTRITE REUMATOIDE .....                                            | 8  |
| 1.2. ETIOPATOGENESE DA ARTRITE REUMATOIDE .....                                                     | 9  |
| 1.3. AUTOANTICORPOS E A ARTRITE REUMATOIDE .....                                                    | 11 |
| 1.4. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE .....                                        | 14 |
| 1.5. MONITORAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE .....                                                      | 16 |
| 1.6. FATORES PROGNÓSTICOS NA ARTRITE REUMATOIDE .....                                               | 19 |
| 1.7. JUSTIFICATIVA .....                                                                            | 22 |
| 1.8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA .....                                                                 | 23 |
| 2. OBJETIVOS.....                                                                                   | 34 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL.....                                                                            | 34 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                                                    | 34 |
| 3. ARTIGO.....                                                                                      | 35 |
| 3.1. RESUMO .....                                                                                   | 36 |
| 3.2. ABSTRACT .....                                                                                 | 37 |
| 3.3. INTRODUÇÃO.....                                                                                | 38 |
| 3.4. PACIENTES E MÉTODOS.....                                                                       | 39 |
| 3.5. RESULTADOS .....                                                                               | 40 |
| 3.6. DISCUSSÃO .....                                                                                | 43 |
| 3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                               | 47 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                                                       | 52 |
| ANEXO A – CARTAS DE APROVAÇÃO COEP DA SANTA CASA E DA<br>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS ..... | 53 |
| ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....                                          | 55 |
| ANEXO C – PROTOCOLO DE PESQUISA .....                                                               | 57 |
| ANEXO D – HAQ (QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL) .....                                           | 60 |

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO DA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica, progressiva, de origem autoimune e de etiologia desconhecida. Tem como sítio anatômico primário a membrana sinovial das articulações periféricas, com maior frequência de envolvimento das mãos e pés. É uma doença que pode evoluir para importante destruição óssea e cartilaginosa, levando à perda definitiva da função articular.<sup>1-4</sup> Apesar de apropriadamente classificada como uma doença articular, a possibilidade de ocorrência das diversas manifestações sistêmicas demonstra que a AR poderia ser denominada síndrome reumatoide.

Trata-se da artrite inflamatória mais frequente, com prevalência de 0,5 a 1,0%, na população mundial adulta. Ocorre em todos os grupos étnicos, sendo duas a quatro vezes mais frequente no sexo feminino. Embora possa acometer todas as faixas etárias, sua prevalência aumenta com a idade, manifestando-se sobretudo nos pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida.<sup>1-7</sup>

No Brasil, um estudo de 2004, realizado em Montes Claros, no norte de Minas Gerais, mostrou uma prevalência de 0,46%.<sup>8</sup> Este resultado está de acordo com estudo multicêntrico de 1993, realizado com amostras populacionais das macrorregiões do país, que mostrou prevalência de 0,2% a 1,0%.<sup>9</sup> Dessa forma, estima-se que até um milhão e trezentas mil pessoas possam ser acometidas pela AR no Brasil.<sup>3</sup>

Com a progressão da doença, caso o diagnóstico não seja feito precocemente e o tratamento não determine melhora clínica, os pacientes podem evoluir com algum grau de incapacidade física. Nos casos mais graves, os indivíduos acometidos podem apresentar importante limitação funcional, com comprometimento da capacidade laboral e da qualidade de vida, representando significativo impacto econômico e social.<sup>1-4,10-12</sup>

Os pacientes com AR avançada, além de deformidade irreversível e de limitação funcional, apresentam também menor sobrevida, o que confirma a gravidade da doença.<sup>2</sup> Os indivíduos acometidos pela doença têm sobrevida, a cada idade, menor do que aquela da população geral, com razão de mortalidade padronizada de aproximadamente dois. Vários estudos têm mostrado que esse aumento na mortalidade se deve principalmente às doenças cardiovasculares.<sup>13</sup> Sabe-se que o risco cardiovascular permanece elevado, mesmo após os ajustes para os riscos tradicionais, como hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e diabetes mellitus.<sup>14-23</sup>

Com a recente introdução dos agentes biológicos no arsenal das drogas antirreumáticas, foi possível obter melhor controle da doença, com redução da atividade inflamatória e do dano articular, porém houve um aumento importante dos custos assistenciais diretos. Além da doença

acometer os pacientes em idade produtiva e poder determinar a perda da capacidade para o trabalho, o resultado da doença também envolve o aumento dos custos indiretos. Sendo assim, tanto o seu adequado manejo, quanto o uso das novas drogas biológicas, devem ser incorporados às análises farmacoeconômicas da AR.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática de 2010, que avaliou os aspectos econômicos das recomendações da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR, do inglês, The European League Against Rheumatism) sobre o manejo da AR, indicou que o tratamento escalonado intensivo foi custo efetivo, mesmo com a introdução dos fármacos biológicos.<sup>24</sup>

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, os gastos relacionados à AR são elevados e os recursos financeiros para a saúde são menos robustos. Portanto, é de extrema importância a realização de estudos que avaliem os custos e a alocação destes recursos para o diagnóstico e o tratamento da doença, adaptados à nossa realidade.<sup>1,3,25,26</sup>

## 1.2 ETIOPATOGENESE DA ARTRITE REUMATOIDE

A etiologia da AR ainda permanece desconhecida, mas a literatura sugere que uma combinação de fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos. O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença, incluindo o estudo do sistema imune inato e adaptativo, tem obtido maior progresso. Os fatores genéticos parecem contribuir com até 60% da susceptibilidade para AR. Estudos entre gêmeos monozigóticos mostraram concordância entre 15% e 30%.<sup>27,28</sup>

Apesar do papel da hereditariedade não estar completamente compreendido, sabe-se que o fator de risco predominante está ligado aos antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês, human leukocyte antigen).<sup>29</sup> Evidências indicam a participação do complexo maior de histocompatibilidade da classe II (MHC-II, do inglês, major histocompatibility complex class II) na susceptibilidade à AR positiva para o fator reumatoide (FR) ou para os anticorpos anti-peptídeos/antiproteínas citrulinados (ACPA, do inglês, anti-citrullinated peptide antibodies), particularmente as moléculas codificadas pelos genes HLA-DRB1.<sup>29,30</sup> Os alelos DRB1 que conferem susceptibilidade à AR incluem o DRB1\*0101, DRB1\*0401, DRB1\*0404, DRB1\*0405, DRB1\*0408, DRB1\*1001 e DRB1\*1402. Estes alelos compartilham uma sequência de nucleotídeos que codificam resíduos de aminoácidos da posição 70 a 74 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia  $\beta$ 1 do HLA-DR. Esta sequência tem sido chamada de epítopo compartilhado (EC). A sequência QKRAA (onde Q é glutamina, K é lisina, R é arginina e A é alanina) é observada no alelo DRB1\*0401 e a sequência QRRRA é encontrada nos alelos DRB1\*0101, \*0404, \*0405, \*0408 e \*1401. Estes resíduos têm carga positiva e formam a quarta bolsa de ancoragem (P4, do inglês, pocket four) do HLA, constituindo uma parte da

fenda de ligação de antígenos. A hipótese do EC postula que este epítipo poderia ser um sítio de ligação para peptídeos artrítogênicos, permitindo a apresentação aos linfócitos T CD4+, os quais induziriam a diferenciação do linfócito B em plasmócitos, levando à produção de auto anticorpos. A hipótese reversa também é plausível, ou seja, uma menor habilidade de ligação entre o epítipo compartilhado e um antígeno artrítogênico prejudicaria uma resposta adequada mediada pelas células T, favorecendo o aparecimento da doença.<sup>29,31-39</sup> Além do papel na susceptibilidade à AR, os alelos que contivessem o EC, principalmente os homozigotos, estariam associados à doença mais grave e à presença de manifestações extra-articulares.<sup>29,38</sup> Em contrapartida, as moléculas do MHC-II com carga negativa na região da quarta bolsa de ancoragem, como aquela encontrada no DRB1\*0402 (sequência DERA), estariam associados a menor risco de desenvolvimento da AR. A presença destes alelos poderia também ser protetora contra uma doença erosiva mais grave.<sup>29,36</sup>

Vários outros alelos, que participam da regulação da resposta imune, já foram associados a maior susceptibilidade à AR ACPA positiva. Entre eles, destacam-se o gene da proteína tirosina fosfatase N22 (PTPN22, do inglês, protein tyrosine phosphatase), presente em 8% dos pacientes com AR, o gene do antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4, do inglês, cytotoxic T-lymphocyte antigen) e o gene de sinal transdutor e ativador de transcrição 4 (STAT4, do inglês, signal transducer and activator of transcription 4) envolvidos na estimulação, na ativação e na diferenciação funcional dos linfócitos T. Outros alelos descritos foram o fator inibitório de migração de macrófagos (MIF, do inglês, macrophage emigration inhibitory factor) e a enzima peptidilarginina deaminase 4 (PADI4, do inglês, peptidylarginine deiminase type 4).<sup>28,29</sup>

A associação entre a AR e os anticorpos antiproteínas citrulinadas já está bem estabelecida na literatura. A citrulina é um aminoácido não-essencial e sua presença em proteínas deve-se, primariamente, a uma modificação pós-translacional de peptídeos contendo arginina, catalisada pela enzima PADI. Esta reação é conhecida como citrulinização, um evento fisiológico, que ocorre naturalmente durante a apoptose celular. Acredita-se que esse processo ocorra primariamente em proteínas intracelulares, as quais precisam ser desdobradas para se tornarem mais acessíveis à degradação pelas proteases. Nestes casos, a citrulinização não resulta em resposta imune contra esses recém-criados autoantígenos, porém, quando esse processo ocorre em um contexto inflamatório ou resulta de interações com certos agentes ambientais, os peptídeos citrulinados podem ser tornar alvos atrativos para o sistema imune. É possível que neste contexto, ao contrário do que ocorre durante o evento fisiológico, a citrulinização aconteça no ambiente extracelular, onde os peptídeos citrulinados estariam visíveis para o sistema imune.<sup>40</sup> Acredita-se que estes antígenos só possam iniciar a resposta MHC-II mediada, naqueles indivíduos portadores do EC.<sup>39</sup> De fato, já foi descrito um modelo murinho de artrite,

no qual o EC poderia ligar-se a peptídeos citrulinados derivados de autoantígenos, através da acomodação da citrulina, mas não da arginina, nas fendas de ancoragem.<sup>41</sup> Os peptídeos citrulinados, mas não os peptídeos nativos, poderiam estimular uma resposta T celular específica e induziriam a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, levando à produção de ACPA.<sup>41,42</sup>

O tabaco é o principal agente ambiental relacionado à AR, mas ainda se sabe pouco sobre o mecanismo fisiopatológico dessa associação.<sup>39,43,44</sup> Acredita-se que a exposição ao tabaco e a outras formas de estresse brônquico (como a sílica) poderiam aumentar o risco de artrite reumatoide em pacientes positivos para o HLA-DRB1.<sup>45</sup> De fato, a presença simultânea do tabagismo e do HLA-DRB1 aumenta sinergicamente o risco de positividade para os ACPA.<sup>46</sup> Postula-se que os fatores de estresse pulmonar e de tecidos de barreira poderiam promover modificações pós-translacionais através da PADI4, o que resultaria em alterações quantitativas ou qualitativas na citrulinização das proteínas das mucosas.<sup>28</sup>

Alguns agentes infecciosos, como o vírus *Epstein-Barr*, o citomegalovírus, o *Proteus* sp. e a *Escherichia Coli*, têm sido associados à AR, embora o mecanismo fisiopatológico ainda não seja totalmente conhecido. Possivelmente, isso ocorra devido a alguma forma de mimetismo molecular. Assim, a formação de imunocomplexos durante a infecção poderia ser o gatilho para a indução do fator reumatoide (FR), um anticorpo de alta afinidade contra a fração Fc das imunoglobulinas.<sup>28,47</sup> Outro agente infeccioso que tem sido associado a AR é a *Porphyromonas gingivalis*, bactéria encontrada na doença periodontal e que expressa a PADI4, enzima catalizadora da reação de citrulinização.<sup>48,49</sup>

### 1.3 AUTOANTICORPOS E A ARTRITE REUMATOIDE

#### **Fator reumatoide**

O fator reumatoide é um anticorpo dirigido contra a porção Fc da imunoglobulina G (IgG), sendo usualmente do isotipo IgM. Acredita-se que o FR e os linfócitos B que o secretam têm participação fisiológica no sistema imune. Porém, o FR encontrado nos indivíduos saudáveis é consideravelmente diferente daquele encontrado nos pacientes reumatoides.<sup>47,50</sup> Nos indivíduos sem a doença, o FR é sintetizado pelos linfócitos B CD5+, exibindo polirreatividade e baixa afinidade pela IgG. Estes linfócitos têm baixa incidência de mutações silenciosas de substituição em suas regiões determinantes de complementaridade (CDRs, do inglês, complementarity determining regions), sugerindo a presença de um mecanismo supressor da afinidade de maturação do FR. Já na sinóvia reumatoide, os linfócitos B produzem FR com alta

afinidade e têm múltiplas mutações de substituição em seus CDRs. Há evidências de que o FR poderia contribuir na patogênese da doença através da formação de imunocomplexos e da fixação de complemento, aumentando assim a eficiência das células apresentadoras de antígenos.<sup>50</sup>

O FR é encontrado em 70% a 90% dos pacientes com AR, mas individualmente seu valor diagnóstico é restrito, já que 30% a 50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser negativos para esse auto anticorpo. Além da baixa sensibilidade, a especificidade também é limitada, pois o FR pode ser encontrado em pessoas saudáveis ou com outras doenças e sua prevalência aumenta com o envelhecimento.<sup>51</sup> No Brasil, Mota e cols.<sup>52</sup> encontraram prevalência de 50%, em pacientes com AR inicial (menos de doze meses de sintomas).

### **Anticorpos contra as proteínas citrulinadas (ACPA) E anticorpos contra os peptídeos citrulinados cíclicos (ANTI-CCP)**

Nos últimos dez anos, uma série de trabalhos demonstrou que a família de auto anticorpos mais específica para a AR é aquela que se direciona contra as proteínas citrulinadas.<sup>53</sup> Os ACPA, como o anticorpo antifator perinuclear (APF, do inglês, anti-perinuclear factor), o anticorpo antikeratina (AKA, do inglês, anti-keratin antibody), o anti-isa, o anticorpo antivimentina e os anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP, do inglês, anti-cyclic citrullinated peptide) são um grupo de anticorpos sobrepostos, com alta especificidade e completamente dependentes da citrulinização dos resíduos de arginina.<sup>50</sup>

O APF foi descrito em 1964, através da demonstração de fatores antiperinucleares no soro de pacientes com AR, pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI), utilizando células da mucosa oral humana como substrato. O padrão observado era caracterizado por grânulos citoplasmáticos fluorescentes ao redor do núcleo. O antígeno reconhecido por esses autoanticorpos foi denominado fator perinuclear, daí o termo anticorpo antifator perinuclear.<sup>54</sup>

Os AKA, descritos em 1979, eram direcionados contra estruturas da camada córnea do esôfago de ratos e podiam ser pesquisados através da IFI. Nos estudos iniciais, o antígeno alvo foi erroneamente identificado como queratina, porém estudos posteriores demonstraram que, tanto o AKA, quanto o APF, reconheciam a proteína filagrina e seu precursor, a pró-filagrina; portanto, esses anticorpos foram mais corretamente chamados de anticorpos antifilagrina (AFA).<sup>55,56</sup> A filagrina é uma proteína que se agrega a filamentos de queratina, formando uma macrofibrila densa que protege a queratina de clivagem proteolítica. A pró-filagrina é um precursor insolúvel da filagrina, ambas ricas em arginina.<sup>53</sup>

Em 1998 demonstrou-se que os epítomos reconhecidos pelos anticorpos AFA dirigiam-se exclusivamente contra peptídeos contendo pelo menos uma molécula de citrulina.<sup>57</sup> Essa

descoberta possibilitou a migração dos ensaios imunológicos para a plataforma de imunoensaio enzimático em fase sólida (ELISA, do inglês, enzyme-linked immunosorbent assay) onde o substrato antigênico foi representado por coleções de peptídeos citrulinados pré-adsorvidos a placas de poliestireno. Em uma segunda etapa, estes testes de ELISA foram otimizados mediante o uso de peptídeos citrulinados cíclicos (CCP), uma vez que a forma cíclica favorecia o seu reconhecimento pelos anticorpos.<sup>53</sup>

A performance dos testes de primeira geração do anti-CCP (anti-CCP1) como método diagnóstico na AR era limitada, com sensibilidade e especificidade variando de 44% a 56% e de 90% a 97%, respectivamente.<sup>58</sup> Acreditava-se que, como o peptídeo utilizado era derivado da filagrina, inexistente na sinóvia, não era provável que este peptídeo fornecesse valores de sensibilidade e especificidade que correspondessem ao antígeno natural dos ACPA da doença reumatoide. Por esse motivo, uma segunda geração de testes de anti-CCP (anti-CCP2) foi desenvolvida a partir de bibliotecas genômicas de peptídeos citrulinados baseados em soros de pacientes com AR, através da tecnologia do phage display. Dessas bibliotecas, novos peptídeos citrulinados, homólogos à filagrina e a outras proteínas citrulinadas conhecidas, foram obtidos e incorporados ao teste, atribuindo-lhe uma sensibilidade de 64% a 89%.<sup>58,59</sup>

Atualmente, já existem testes de terceira geração (anti-CCP3), porém com performance diagnóstica próxima aos testes de segunda geração.<sup>60</sup>

Os títulos de anti-CCP podem diminuir modestamente com o tratamento adequado e esse fato não deve dirigir as decisões terapêuticas. Por outro lado, os pacientes positivos para o anti-CCP, geralmente assim permanecem, apesar da resposta terapêutica.<sup>58</sup>

Os anticorpos contra o antígeno Sa placentário foram descritos pela primeira vez na década de 1990, originalmente como um antígeno da placenta e do fígado de humanos, mas, posteriormente, foram encontrados em células endoteliais humanas e na sinóvia dos pacientes com AR.<sup>61</sup> Em 2004, Vossenaar e cols. identificaram o antígeno Sa como sendo a proteína vimentina citrulinada.<sup>62</sup> A citrulinização de vimentina tem sido descrita em macrófagos de camundongos e de humanos, presentes abundantemente no pannus reumatoide. De fato, uma forte correlação tem sido encontrada entre a presença do anti-Sa e do anticorpo antivimentina citrulinada com o anti-CCP.<sup>63</sup> Na última década, tem sido descrito uma variedade de anticorpos contra proteínas citrulinadas, dentre elas destacam-se as formas deiminadas das fibrinas  $\alpha$  e  $\beta$ , o fibrinogênio citrulinado, a alfa-enolase citrulinada e os peptídeos citrulinados dos colágenos I e II.<sup>50</sup>

#### 1.4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE

Diagnosticar a AR nos primeiros doze meses dos sintomas é de grande importância, pois o reconhecimento precoce possibilita o tratamento imediato, permitindo, dessa forma, maiores chances de prevenção do dano articular e a preservação da capacidade funcional.<sup>3</sup> Quando a AR se apresenta em sua forma bem definida, com todos os achados típicos, essa tarefa é facilitada, porém, em sua fase inicial, quando as alterações sorológicas e radiográficas características podem estar ausentes, o diagnóstico pode ser um desafio.

A classificação da AR até recentemente era baseada nos critérios da Academia Americana de Reumatologia, introduzidos em 1987 (ACR 1987, do inglês, American College of Rheumatology), apresentados na tabela 1. Estes critérios foram baseados em uma coorte de pacientes com AR estabelecida (mais de um ano de evolução) e apresentam sensibilidade de 91% a 94% e especificidade de cerca de 89%.<sup>64</sup> No entanto, eles incluíam características menos comuns na AR inicial, como a presença de alterações radiográficas tardias (erosões) e nódulos reumatoides, sendo então considerados insuficientes para a identificação de indivíduos com AR de início recente. Para esse grupo de pacientes, os critérios tinham sensibilidade de 40% a 90% e especificidade de 50% a 90%.<sup>3</sup> Destarte, tornou-se necessário o desenvolvimento de outros critérios de classificação, com maior foco na fase inicial da doença, sendo então estabelecidos, em 2010, os novos critérios classificatórios da Academia Americana de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo (ACR/EULAR, do inglês, American College of Rheumatology/The European League Against Rheumatism),<sup>65</sup> apresentados na tabela 2.

Os critérios de 2010 são classificatórios, portanto sua função é basicamente definir populações homogêneas, com finalidade de estudo.<sup>3</sup> Entretanto, como o diagnóstico da AR é complexo e inclui diversos aspectos que dificilmente poderiam ser resumidos na forma de um escore, eventualmente estes critérios poderiam servir como um guia para a definição do diagnóstico.<sup>66</sup>

Os critérios ACR/EULAR 2010 ainda não foram validados em diferentes populações, incluindo a população brasileira.<sup>3</sup> Revisão sistemática que avaliou a sua performance encontrou sensibilidade e especificidade agrupadas de 82% e 61%, respectivamente. Ao se comparar os dois critérios (ACR 1987 e ACR/EULAR 2010), em grupos de diferentes populações alvo, houve ganho total de sensibilidade de 11%, às custas de perda de especificidade de 4%.<sup>67</sup> Por fim, outro estudo, que avaliou a acurácia diagnóstica, em pacientes com menos de 12 meses de doença, comparando os critérios do ACR 1987 e do ACR/EULAR 2010, obteve valor preditivo positivo (VPP) de 65,3% e 70,7%, respectivamente, e valor preditivo negativo (VPN) de 79,1% e 76,1%, respectivamente, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.<sup>68</sup>

Quando o diagnóstico clínico da AR ainda não está claro, exames de imagem, como a

radiografia convencional (RC), a ultrassonografia (US) ou a ressonância magnética (RM) podem auxiliar na decisão diagnóstica. A US e a RM são superiores à RC para a detecção da inflamação articular, portanto essas técnicas devem ser consideradas uma ferramenta mais acurada para a investigação do processo inflamatório da AR inicial.<sup>69</sup>

Tabela 1- Critérios classificatórios do ACR 1987

| Critério                                                                                                                                                                                                                       | Definição                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Rigidez matinal                                                                                                                                                                                                              | Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima.                                                                                                                         |
| 2.Artrite de três ou mais articulações                                                                                                                                                                                         | Ao menos três articulações simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangianas). |
| 3.Artrite das articulações das mãos                                                                                                                                                                                            | Artrite de punhos, metacarpofalangianas ou interfalangianas proximais.                                                                                                                         |
| 4 Artrite simétrica                                                                                                                                                                                                            | Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo                                                                                                                                    |
| 5.Nódulos reumatoides                                                                                                                                                                                                          | Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares.                                                                                        |
| 6.Fator reumatoide positivo                                                                                                                                                                                                    | Presença de quantidades anormais de fator reumatoide.                                                                                                                                          |
| 7.Alterações radiográficas                                                                                                                                                                                                     | Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões.                                                                                       |
| Para a classificação como artrite reumatoide, o paciente deve satisfazer quatro dos sete critérios. Os critérios 1-4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.<br>Modificado a partir de Arnett e cols. <sup>64</sup> |                                                                                                                                                                                                |

Tabela 2- Critérios classificatórios ACR/EULAR 2010

|                                                                                                                                                                                                                                      |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| População alvo (Quem deve ser testado?)                                                                                                                                                                                              |               |
| 1) Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).                                                                                                                                                    |               |
| 2) Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença.                                                                                                                                                                        |               |
| Critérios de classificação para AR (algoritmo com categorias A-D; um escore $\geq 6/10$ é necessário para classificar o paciente como tendo AR definida)                                                                             |               |
|                                                                                                                                                                                                                                      | <b>ESCORE</b> |
| A. Acometimento articular                                                                                                                                                                                                            |               |
| 1 grande articulação                                                                                                                                                                                                                 | 0             |
| 2-10 grandes articulações                                                                                                                                                                                                            | 1             |
| 1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)                                                                                                                                                          | 2             |
| 4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)                                                                                                                                                         | 3             |
| >10 articulações (pelo menos uma pequena)                                                                                                                                                                                            | 5             |
| B. Sorologia (pelo menos o resultado de um teste é preciso para a classificação)                                                                                                                                                     |               |
| FR negativo e ACPA negativo                                                                                                                                                                                                          | 0             |
| FR positivo ou ACPA positivo em títulos baixos                                                                                                                                                                                       | 2             |
| FR positivo ou ACPA positivo em títulos altos                                                                                                                                                                                        | 3             |
| C. Reagentes de fase aguda (pelo menos um teste é preciso para a classificação)                                                                                                                                                      |               |
| PCR (proteína C reativa) e VHS (velocidade de hemossedimentação) normais                                                                                                                                                             | 0             |
| PCR anormal ou VHS anormal                                                                                                                                                                                                           | 1             |
| D. Duração dos sintomas (relato do próprio paciente)                                                                                                                                                                                 |               |
| < 6 semanas                                                                                                                                                                                                                          | 0             |
| $\geq 6$ semanas                                                                                                                                                                                                                     | 1             |
| ACR/EULAR: Colégio Americano de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo; AR: artrite reumatoide; FR: fator reumatoide; ACPA: anticorpos contra proteínas citrulinadas<br>Modificado a partir de Aletaha e cols. <sup>65</sup> |               |

## 1.5 MONITORAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

Estabelecido o diagnóstico da AR, é importante caracterizar quais parâmetros serão úteis para a adequada monitoração da AR. Os parâmetros mais frequentemente monitorados são a atividade da doença, a capacidade funcional e o dano estrutural.<sup>70</sup>

### **Índices de atividade de doença**

A atividade inflamatória da AR não pode ser medida usando-se uma variável única. Por esta razão, foram desenvolvidos e validados os índices compostos de atividade de doença (ICADs), que agregam alguns dos parâmetros que se correlacionam com a atividade da doença. Esses parâmetros incluem: escalas visuais analógicas (EVA) de dor pelo paciente, de avaliação de doença pelo paciente e pelo médico, o número de articulações dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR)<sup>1</sup>. Os principais ICADs são o índice de atividade de doença em 28 articulações (DAS28, do inglês, disease activity score 28), o índice simplificado de atividade de doença (SDAI, do inglês, simplified disease activity index) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI, do inglês, clinical disease activity index). As 28 articulações avaliadas quanto a dor e edema são: interfalangeanas proximais – IFP, metacarpofalangeanas – MCF, punhos, cotovelos, ombros e joelhos, bilateralmente. O DAS28 e o SDAI utilizam os valores dos reagentes de fase aguda (VHS ou PCR), enquanto o CDAI dispensa a necessidade de realização de exames laboratoriais. O SDAI e o CDAI utilizam escalas visuais de avaliação de doença pelo paciente e pelo avaliador (0-10 cm), enquanto o DAS28 utiliza a escala de avaliação global de saúde apenas do paciente (0-100mm). O cálculo do DAS28 requer calculadora e seu valor varia de 0,49 a 9,07, enquanto os valores do SDAI e do CDAI representam a soma direta de seus elementos e variam de 0,1 a 86 e 0 a 76, respectivamente.<sup>71-75</sup>

Apesar dessas variações, esses cálculos determinam um valor numérico para a atividade da AR, existindo boa correlação entre os ICAD (DAS28, SDAI e CDAI). Qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente na monitoração da atividade da doença. Os pacientes que se encontram em remissão ou em baixa atividade, medida por qualquer um desses índices, apresentam menor progressão radiográfica e melhor evolução funcional. Portanto, deve-se sempre buscar a remissão clínica ou, se isso não for possível, ao menos o estado de baixa atividade de doença (valores apresentados na tabela 3).<sup>76-78</sup>

Tabela 3- Pontos de corte dos ICADs de acordo com a atividade de doença

| Escore | Atividade de doença | Ponto de corte             |
|--------|---------------------|----------------------------|
| SDAI   | Remissão            | $\leq 3,3$                 |
|        | Baixa               | $>3,3 \text{ e } \leq 11$  |
|        | Moderada            | $>11 \text{ e } \leq 26$   |
|        | Alta                | $> 26$                     |
| CDAI   | Remissão            | $\leq 2,8$                 |
|        | Baixa               | $>2,8 \text{ e } \leq 10$  |
|        | Moderada            | $>10 \text{ e } \leq 22$   |
|        | Alta                | $>22$                      |
| DAS28  | Remissão            | $\leq 2,4$                 |
|        | Baixa               | $>2,4 \text{ e } \leq 3,6$ |
|        | Moderada            | $>3,6 \text{ e } \leq 5,5$ |
|        | Alta                | $>5,5$                     |

ICADs: índices compostos de atividade de doença; SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença com 28 articulações. Modificado de Aletaha e cols.<sup>77</sup>

### Capacidade funcional

A avaliação da capacidade funcional é realizada através do questionário de avaliação de saúde (HAQ, do inglês, Health Assessment Questionnaire).<sup>79</sup> O HAQ completo inclui índices de avaliação de aspectos relacionados ao desconforto provocado pela doença, ao efeito colateral do tratamento, aos custos, à morte e risco de morrer e à incapacidade funcional. Na verdade, o uso somente do índice de incapacidade funcional, conhecido como HAQ-DI, é o mais difundido. Este índice avalia a habilidade na execução das atividades de vida diária e abrange vinte questões sobre atividades que envolvem os membros superiores e inferiores, organizadas em oito categorias (vestir-se, subir, comer, andar, higiene pessoal, alcançar, força da mão e atividades usuais).<sup>80</sup> Em 1990, uma versão do HAQ-DI foi validada para a língua portuguesa (ANEXO D).<sup>81</sup>

### Dano estrutural

Para a avaliação da presença do dano estrutural, a RC deve ser o exame de escolha. Contudo, a US ou a RM devem ser consideradas, principalmente, nos casos de AR de início recente, se a RC não mostrar alterações. Para a avaliação da progressão do dano articular, a prática de radiografias de mãos e pés seriadas deve ser considerada. A RM e a US, por serem mais sensíveis, também podem ser usadas no acompanhamento do dano articular progressivo, bem como, na monitoração da atividade da doença e no controle da resposta ao tratamento.<sup>69</sup>

Para a análise do dano estrutural por meio da RC, existem vários escores descritos; desses, os mais conhecidos são os métodos de Larsen,<sup>82</sup> Sharp<sup>83</sup> e Sharp modificado por van der Heijde (SmvH).<sup>84</sup> O método de Larsen é mais fácil de ser pontuado e consome menos tempo. Por outro

lado, o método de SmvH é um método altamente detalhado e consome muito tempo do examinador. Logo, em estudos clínicos, quando o tempo é o fator preponderante, o escore de Larsen pode ser mais apropriado; porém, quando pequenas diferenças são importantes, o método de SmvH, por ser mais sensível, é o mais indicado.<sup>85,86</sup>

O escore de SmvH avalia as radiografias de mãos e pés, pontuando a lesão articular separadamente, quanto à presença e intensidade de erosão e de redução do espaço articular. A nota máxima para ambas as mãos é 280 (16 áreas para erosões (0-5 pontos) e 15 áreas para redução de espaço (0-4 pontos), em cada mão). A nota máxima para ambos os pés é 168 (12 áreas para erosões (0-10 pontos) e 12 áreas para redução de espaço (0-4 pontos), em cada pé), totalizando 448 pontos.<sup>84</sup>

O grupo de Medidas de Desfechos em Ensaios Clínicos em Artrite Reumatoide (OMERACT, do inglês, Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) desenvolveu e testou o Sistema de Pontuação de Imagem por Ressonância Magnética na Artrite Reumatoide (RAMRIS, do inglês, Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring) para punhos e MCF. Este escore visa fornecer uma ferramenta bem definida e reprodutível para uso multicêntrico.<sup>87</sup> De todas as medidas consideradas, apenas as erosões ósseas, o edema ósseo e o volume da sinovite obtiveram confiabilidade aceitável. A reprodutibilidade do RAMRIS foi avaliada em vários estudos, e mostraram baixa variação intraleitor e moderada a alta variação interleitor.<sup>88</sup> Visando melhorar a variação interleitor, foram elaborados atlas de imagens para a padronização do escore.<sup>89,90</sup>

Para a realização do RAMRIS é necessário que sejam feitas as seguintes sequências: T1 antes e após o contraste e T2 com supressão de gordura. As imagens devem ser feitas em dois planos, coronal e axial. O exame deve ser realizado, preferencialmente, na mão dominante, ou na mão mais acometida. Erosão óssea foi definida como lesão de margens regulares, com localização justa articular, visível em dois planos, com ruptura da cortical vista pelo menos em um destes planos. Esta imagem aparece na sequência T1 como uma perda do sinal normal baixo da cortical e do sinal normal alto do osso trabecular. A rápida captação do gadolínio sugere a presença de pannus ativo. Para a escala de erosão, são avaliados os ossos do punho (carpo, rádio distal, ulna distal e base do metacarpo) e da segunda a quinta articulações metacarpofalangeanas (cabeça do metacarpo e base falangeana). A escala é de 0 a 10 pontos e se baseia na proporção de osso erodido (0 - ausência de osso erodido, 1 - um% a 10% de osso erodido, 2 - 11% a 20%, assim por diante até 10 pontos). A sinovite foi definida como uma área no compartimento sinovial com aumento da espessura acima do normal após a administração do gadolínio. A sinovite é avaliada em três regiões do punho (rádio ulnar, rádio carpal e médio carpal) e em cada MCF. A primeira CMC e a primeira MCF não são avaliadas. A escala vai de 0 a 3 (ausente, leve,

moderada e severa). O edema ósseo foi definido como lesão no osso trabecular, sem margens bem definidas, com hiperintensidade de sinal em T2 com supressão de gordura e com hipointensidade em T1. A escala vai de 0 a 3, baseada no percentual de osso acometido (0-ausência, 1 – 1% a 33%, 2 – 34% a 66% e 3 > 67%).<sup>87</sup>

## 1.6 FATORES PROGNÓSTICOS NA ARTRITE REUMATOIDE

Como o seu curso pode variar de leve a muito grave, especial atenção deve ser dirigida à identificação de parâmetros indicadores de mau prognóstico, pois a definição do nível da agressividade terapêutica, idealmente, deveria ser baseada em fatores preditores confiáveis de gravidade.<sup>91</sup>

Algumas características, quando presentes, se associam a doença mais grave e erosiva, tais como, sexo feminino, tabagismo, início da doença em idade mais precoce, baixo nível socioeconômico, presença de manifestações extra-articulares, presença de FR em títulos altos, persistência das provas de atividade inflamatória alteradas, grande número de articulações edemaciadas, índices elevados de atividades de doença, verificação precoce de erosões e a presença do epítipo compartilhado.<sup>1,3,92</sup>

### **Papel prognóstico do anti-CCP**

O papel prognóstico do anti-CCP, em estudos que avaliaram a sua relação com a progressão radiológica na AR inicial, foi confirmado como preditor de doença mais erosiva,<sup>93-106</sup> apresentados na tabela 4. Entretanto, trabalhos, que estudaram a associação do anti-CCP com a atividade de doença e com a capacidade funcional, apresentaram resultados não conclusivos que estão apresentados na tabela 5.<sup>99,100,107-109</sup>

Na AR estabelecida, a maioria dos trabalhos encontrou associação positiva entre o anti-CCP e o dano estrutural (tabela 6).<sup>106,110-121</sup> Em se tratando da associação do anti-CCP com os índices de atividade de doença e de capacidade funcional, a maior parte dos estudos não encontrou relação significativa (tabela 7).<sup>114-118,121,123-127</sup>





Tabela 7: Estudos sobre a associação do anti-CCP com a atividade de doença e com a capacidade funcional em artrite reumatoide estabelecida

| Autor/ano                          | Desenho               | N    | Tempo doença | Atividade doença | HAQ    |
|------------------------------------|-----------------------|------|--------------|------------------|--------|
| Samanci e cols. 2005               | Transversal           | 76   | 9,82 Anos    | –                | p<0,01 |
| Silva e cols. <sup>#</sup> 2006    | Transversal           | 100  | 8 Anos       | NS               | p<0,01 |
| Del Amo e cols. 2006               | Transversal           | 89   | 7,6 Anos     | p<0,001          | NS     |
| Teixeira e cols. <sup>#</sup> 2007 | Transversal           | 38   | –            | NS               | NS     |
| Alexiou e cols. 2007               | Transversal           | 155  | 11,3 Anos    | NS               | –      |
| Guler e cols. 2008                 | Transversal           | 80   | –            | NS               | NS     |
| Kuru e cols. 2009                  | Transversal           | 90   | 8,9 Anos     | NS               | –      |
| Gupta e cols. 2009                 | Transversal           | 63   | 3 Anos       | NS               | NS     |
| Sockalingam e cols. 2009           | Transversal           | 51   | –            | NS               | –      |
| Hui e cols. 2010                   | Transversal           | 112  | 8,3 Anos     | p<0,01           | –      |
| Shidara e cols.* 2012              | Prospectivo (10 anos) | 1226 | 10 Anos      | –                | p<0,01 |
| Choe e cols. 2013                  | Transversal           | 385  | 7,4 Anos     | NS               | –      |

HAQ: questionário de avaliação de saúde    <sup>#</sup>Estudos brasileiros    \* Versão japonesa do HAQ    NS: não significativo

## 1.7 JUSTIFICATIVA

Conforme exposto, existe uma lacuna de conhecimento para concluir-se pela relação entre a presença do anti-CCP e os importantes desfechos clínicos, funcionais e de imagem da AR.

A maioria dos trabalhos, que avaliaram a associação do anti-CCP com o dano estrutural na AR, usou o Larsen ou o Sharp como método de avaliação e apenas três usaram o método de SmvH, sabidamente o método mais sensível.<sup>96,115,119</sup>. Por outro lado, somente um estudo usou a US como método de imagem<sup>128</sup> e não houve qualquer trabalho que estudasse o papel prognóstico do anti-CCP através da sua associação com a RM.

Em se tratando da associação do anti-CCP com os índices de atividade de doença e de capacidade funcional, os resultados encontrados na literatura ainda não são conclusivos, tanto na AR inicial, quanto na AR estabelecida.

Ressalta-se ainda que apenas quatro trabalhos eram brasileiros e também apresentaram resultados divergentes<sup>109,114,116,120</sup>.

Enfim, diante do que foi exposto, justifica-se a realização do presente estudo, que tem como

objetivo analisar, em uma população de pacientes brasileiros com AR estabelecida, a existência de associação entre a presença do anti-CCP e a gravidade da doença, avaliada por meio dos índices de atividade da doença, de capacidade funcional e de dano estrutural, este último medido através da radiografia convencional e da ressonância magnética.

De acordo com as diretrizes do Programa de Pós-graduação em Ciências Clínicas Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG, a dissertação será apresentada sob a forma de artigo científico. A formatação da dissertação segue as orientações contidas no “Guia para redação e apresentação de monografias, dissertações e teses” (Souza, 2005). O artigo, **“ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA”** reúne os achados originais do trabalho e será submetido para publicação em breve.

## 1.8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgio RDN, Lima RAC, Pinheiro GRC. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):199-219.
2. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgio RDN, Lima RAC, Pinheiro GRC. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152-74.
3. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgio RDN, Lima RAC, Kairalla RA, Kawassaki AM, Bernardo WM, Pinheiro GRC. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):141-57.
4. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MVC, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgio RDN, Lima RAC, Bernardo WM, Pinheiro GRC. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):158-83.
5. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
6. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.

7. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(3):589-604.
8. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
9. Marques-Neto JF GE, Lagen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.
10. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, Lázaro P, Jover JA. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;49(1):64-70.
11. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2750-62.
12. Verstappen SM, Verkleij H. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1754-60.
13. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
14. Bergstrom U, Jacobsson LT, Turesson C. Cardiovascular morbidity and mortality remain similar in two cohorts of patients with long-standing rheumatoid arthritis seen in 1978 and 1995 in Malmo, Sweden. *Rheumatology.* 2009;48(12):1600-5.
15. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, Fautrel B. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013;80(1):29-33.
16. Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1743-6.
17. Franklin J, Farragher TM, Lunt M, Camacho EM, Bunn D, Marshall T, Symmons DP. Excess risk of hospital admission for cardiovascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1660-4.
18. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S9-14.
19. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):171-6.

20. Gomez-Vaquero C, Robustillo M, Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Nolla JM, Gonzalez-Gay MA. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):35-9.
21. Kapetanovic MC, Lindqvist E, Geborek P, Saxne T, Eberhard K. Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(6):433-8.
22. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309-13.
23. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR, Devlin J, Ferraccioli G, Morelli A, Hoekstra M, Majdan M, Sadkiewicz S, Belmonte M, Holmqvist A, Choy E, Tunc R, Dimic A, Bergman M, Toloza S, Pincus T. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.
24. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, Smolen JS, Aletaha D. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):995-1003.
25. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheum*. 2008;26(1):24-31.
26. Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008;44:25-33.
27. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30-7.
28. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
29. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, Burlingame R, Porto LC, Pinheiro GR. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(5):474-83.
30. Louzada-Júnior PF, Oliveira RD, Deghaide NS, Conde RA, Bertolo MB, Donadi EA. A majority of brazilian patients with rheumatoid arthritis HLA-DRB1 alleles carry both the HLA-DRB1 shared epitope and anti-citrullinated peptide antibodies. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(6):493-9.
31. Gregersen PK. HLA class II polymorphism: implications for genetic susceptibility to autoimmune disease. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1989 Jul;61(1):5-19.
32. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.

1987;30(11):1205-13.

33. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1976;57(5):1148-57.

34. Nepom GT, Seyfried CE, Holbeck SL, Wilske KR, Nepom BS. Identification of HLA-Dw14 genes in DR4+ rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1986 Nov 1;2(8514):1002-5.

35. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1989;86(24):10049-53.

36. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 2003;171(2):538-41.

37. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretations. *Hum Immunol.* 2000;61(12):1254-61.

38. van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2113-21.

39. Oliveira RD, Junta CM, Oliveira FR, Silva LM, Donadi EA, Louzada-Junior P. Share epitope, citrullinated cyclic peptide antibodies and smoking in Brazilian rheumatoid arthritis patients. *Cli Rev Allergy Immunol.* 2008;34(1):32-5.

40. Asaga H, Yamada M, Senshu T. Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243(3):641-6.

41. James EA, Moustakas AK, Bui J, Papadopoulos GK, Bondinas G, Buckner JH, et al. HLA-DR1001 presents "altered-self" peptides derived from joint-associated proteins by accepting citrulline in three of its binding pockets. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2909-18.

42. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(3):233-40.

43. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):732-5.

44. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *Journal Rheumatol.* 1993;20(11):1830-5.

45. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, Silman AJ. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997;40(11):1955-61.

46. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Rönnelid J, Harris HE, Ulfgren A, Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L, Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.
47. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(4):379-85.
48. Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, Wilson E, Barra L, Wegner N, Bell DA, Cairns E, Vernables PJ. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian alpha-enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3818-23.
49. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-72.
50. Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(10):648-55.
51. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991;91(5):528-34.
52. Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):235-48.
53. Alarcon RT, Andrade LEC. Auto-Antibodies to Citrullinated Proteins and Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):180-7
54. Nienhus RL ME. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964;23:4.
55. Sebbag M, Simon M, Vincent C, Masson-Bessiere C, Girbal E, Durieux JJ. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2672-9.
56. Youinou P, Serre G. The antiperinuclear factor and antikeratin antibody systems. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107(4):508-18.
57. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998;101(1):273-81.
58. Niewold TBH, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *QJM.* 2007;100:9.
59. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2002;60(10):383-8.

60. Zhang CW, Wu H, Chen W. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide 2 antibody and anti-cyclic citrullinated peptide 3 antibody in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;16(1):1-12.
61. Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Menard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(6):1027-33.
62. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, van Venrooij WJ, Ménard HA. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-50.
63. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Ménard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, Van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher Jr HR, El-Gabalawy HS. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res Ther*. 2000;2(3):236-43.
64. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Lutha HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3<sup>rd</sup>, Birnbaun NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.
66. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Koulomas M, Kvien TK, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
67. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):114-23.
68. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, Hoang S, Thorel JB, Martin A, Chales G, Nowak E, Jousse-Joulin S, Youinou P, Saraux A. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1250-7.
69. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, Forslind K, Grassi W, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik AG, Landewé RB, Naredo E, O'Connor PJ, Ostendorf B, Potocki K, Schimdt WA, Smolen JS, Sokolovic S, Watt I, Conaghan PG. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14.
70. Smolen JS, Aletaha D. Monitoring rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(3):252-8.

71. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(2):177-81.
72. Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol*. 1993;20(3):561-5.
73. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de 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 Rheum*. 1995;38(1):44-8.
74. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
75. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
76. Smolen JS, Aletaha D. What should be our treatment goal in rheumatoid arthritis today? *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6 Suppl 43):S-7-13.
77. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(suppl. 39):S100-8.
78. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, Maillefert JF. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-155.
79. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
80. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*. 2003;30(1):167-78.
81. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17(6):813-7.
82. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn*. 1977;18:481-91.
83. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland L. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1971;14:706-20.
84. Van der Heijde D. How to read radiographics according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 1999;26:743-745.

85. Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, Saudan A, Peloso P, Paulus H, et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):913-20.
86. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol.* 201;30(1):1-6.
87. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, Shnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385-6.
88. Rodgson RJ, Connor PO, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis - image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:13-21
89. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F, Lassere M, Emery P, Shnier R, Edmonds J, Østergaard M. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl 1):i11-12.
90. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardsholm E, Conaghan P, O'Connor P, Bird P, Peterfy C, Edmonds J, Szkudlarek M, Genant H, Emery P, Østergaard M. The EULAR\_OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrists joint. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl1):i23-47.
91. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2011;38(1):44-52.
92. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):114-23.
93. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, van de Putte LB, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PL. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1831-5.
94. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzicková S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):427-30.
95. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:453-8.
96. Meyer O, Labarre C, Doudados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, Nicaise-Roland P, Sibilia J, Combeet B. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120-6.

97. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-5.
98. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, Fraser A, Emery P. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(4):478-80.
99. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, Smolen JS, Steiner G. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1731-6.
100. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1744-9.
101. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:196-201.
102. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):342-9.
103. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, Gómez-Puerta JÁ, Gratacós J, Salvador G, Cañete JD. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol*. 2007;26(7):1111-8.
104. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzel H, Wagner U. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):100-4.
105. Hetland ML, Pedersen KS, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, Lottenburger T, Hansen I, Tarp U, Andersen LS, Svendsen A, Pedersen JK, Lauridsen UB, Ellingsen T, Lindegaard H, Podenphant J, Vestergaard A, Jurik AG, Horslev-Petersen K. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10) 1789-95.
106. Kim HH, Kim J, Park S, Kim S, Kim O, Choe J. Correlation of anti-cyclic citrullinated antibody with hand joint erosion score in rheumatoid arthritis patients. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):201-206.
107. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1085-1089.
108. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39(10)961-5.

- 109.Mota LM, Neto LS, Burlingame RW, Ménard HA, Pereira IA, Carvalho JF, Laurindo IMM. Disability and quality-of-life are not influenced by the prevalence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis patients - results of the Brasília Cohort. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):819-29.
- 110.Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):809-14.
- 111.Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1587-93.
- 112.Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J, Dickson MC, Montgomery DS, Binks MH, Wilson AG. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R128.
- 113.Shankar S, Grover R, Handa R. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res.* 2006;124(6):689-96.
- 114.Silva AFM, A. N.; Lima, A. M. S.; Lima, E. F.; Correa, M. I.; Carvalho, E. M. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and severe rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(3):165-73.
- 115.del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):281-6.
- 116.Teixeira RC, Júnior AG, De Martino MC, Martins LC, Lopes AC, Tufik S. Markers of endothelial activation and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(6):411-7
- 117.Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2007 Apr 20;8:37.
- 118.Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B, Ozer C, Balci A. The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(5):337-42.
- 119.Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, van der Heijde D, Landewé R, Kvien TK. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):212-7.
- 120.Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes AR, Andrade LE. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):188-92.

- 121.Kuru O, Bilgici A, Birinci A, Ulusoy H, Durupinar B. Prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Bratis Lek Listy*. 2009;110(10):650-4.
- 122.Samanci N, Ozdem S, Akbas H, Mutlu D, Gultekin M, Arman M et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *J Nat Med Assoc*. 2005;97(8):1120-26.
- 123.Gupta R, Thabab MM, Aneja R, Kumar A, Varghese T, Chandrasenan PJ. Usefulness of anti -CCP antibodies in rheumatic diseases in Indian patients. *Indian J Med Sci*. 2009;63(3):92-100.
- 124.Sockalingam S, Khuan CS, Sthaneshwar P. Prevalence of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in Malaysian rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2009;12(3):211-15.
- 125.Li H, Song W, Li Y, Liu Y, Bai J, Li X. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Clin Rheumatol*. 2010;29(4):413-7
- 126.Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):361-366.
- 127.Choe JY, Bae J, Lee H, Bae SC, Kim SK. Relation of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody with disease activity in rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2373-2379.
- 128.Bondi SM, Manetti R, Melchiorre D, Turchini S, Boccaccini P, Vanni L. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmunity*. 2004; 37(6-7):495-501.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar a relação entre a presença do anti-CCP e a gravidade da AR, avaliada através da atividade de doença, da capacidade funcional e do dano estrutural.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever características demográficas (idade, sexo e tabagismo), clínicas (tempo de início dos sintomas, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, tratamento, CDAI, HAQ, presença de manifestações extra-articulares) laboratoriais (anti-CCP e fator reumatoide) e de imagem (RC e RM) dos pacientes estudados.
- Classificar os pacientes da amostra em anti-CCP positivos e negativos e descrever o percentual de indivíduos em cada grupo.
- Estudar a associação da presença do anti-CCP com as características demográficas, clínicas, laboratoriais e de imagem.

### 3. ARTIGO

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O  
PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE  
CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA  
RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE  
REUMATOIDE ESTABELECIDADA**

Lílian Santuza Santos Porto<sup>1</sup>, Wilson Tavares Campos Junior<sup>2</sup>, Dário Alves da Silva Costa<sup>3</sup>,  
Cristina Costa Duarte Lanna<sup>4</sup>, Adriana Maria Kakehasi<sup>5</sup>

1. Reumatologista da Santa Casa de Belo Horizonte. Mestranda pelo Programa de Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Radiologista do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais e da clínica ECOAR Medicina Diagnóstica. Mestrando pelo Programa de Cirurgia e Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais.
3. Estatístico do Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Mestrando pelo Programa de Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais.
4. Reumatologista, Professora Associada, Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina da UFMG.
5. Reumatologista, Professora Adjunta, Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina da UFMG.

Autor responsável:

Adriana Maria Kakehasi

Avenida Alfredo Balena, 190 – sala 193 – Santa Efigênia

Belo Horizonte – MG CEP 30130-100

amkakehasi@gmail.com

### 3.1 RESUMO

**Introdução:** A presença dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) constitui importante ferramenta diagnóstica e prognóstica da artrite reumatoide (AR). De forma adicional, tem sido investigada sua relação com a atividade de doença e capacidade funcional.

**Objetivos:** Estudar a relação entre a presença do anti-CCP e os índices de atividade da doença, de capacidade funcional e de dano estrutural, medido através de radiografia convencional (RC) e de ressonância magnética (RM), em um grupo de brasileiros com AR estabelecida. **Métodos:**

Estudo transversal com pacientes com diagnóstico de AR, com um a 10 anos de início dos sintomas. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica com pesquisa do anti-CCP. A atividade de doença foi avaliada através do índice de atividade clínica de doença (CDAI, do inglês, Clinical Disease Activity Index) e a capacidade funcional através do questionário de avaliação de saúde (HAQ, do inglês, Health Assessment Questionnaire). A análise da RC de mãos e punhos foi feita pelo índice de Sharp modificado por van der Heijde (SmvH) e a leitura da RM da mão dominante foi feita pelo Sistema de Pontuação de Imagem por Ressonância Magnética na Artrite Reumatoide (RAMRIS, do inglês, Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring). **Resultados:** Foram avaliados 56 pacientes, com mediana e intervalo interquartil (IIq) de idade de 55 (47,5-60) anos, sendo 50 (89,3%) do sexo feminino, 37 (66,1%) anti-CCP positivos e 25 (44,7%) tabagistas ou ex-tabagistas. O valor da mediana (IIq) do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 0 (0-1). As medianas (IIq) do CDAI e do HAQ foram de 14,75 (5,42-24,97) e 1,06 (0,28-1,75), respectivamente. Vinte e três pacientes (41%) estavam em remissão ou em baixa atividade de doença. A avaliação de imagem mostrou mediana (IIq) do SmvH de 2 (0-8) e do RAMRIS de 15 (7-35). Não houve associação do anti-CCP com o CDAI, com o HAQ e com os escores de dano articular de SmvH e de RAMRIS. **Conclusão:** Nossos resultados não estabeleceram a associação do anti-CCP com a gravidade da doença, medida pelos índices de atividade de doença, de capacidade funcional e o dano estrutural, mesmo através da RM. O diagnóstico precoce e a adequada resposta à intervenção terapêutica, podem ter contribuído para a constituição de um grupo de portadores de doença menos grave e pouco erosiva. Questiona-se uma menor influência do anti-CCP no prognóstico de pacientes com doença mais favorável. Até o momento, não podemos corroborar a indicação para a pesquisa do anti-CCP como uma ferramenta prognóstica em AR estabelecida. **Palavras chave:** Anti-CCP, atividade de doença, capacidade funcional e dano estrutural.

### 3.2 ABSTRACT

#### A STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE AND INDICES OF DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL CAPACITY AND STRUCTURAL DAMAGE, AS MEASURED BY MEANS OF CONVENTIONAL RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS

**Introduction:** The presence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) is an important diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis (RA). The relation between disease activity and functional capacity was also studied. **Objectives:** To evaluate the relation between the presence of anti-CCP and indices of disease activity, functional capacity and structural damage indices, as measured by means of conventional radiography (CR) and magnetic resonance imaging (MRI) in a group of Brazilians with established RA. **Methods:** A cross-sectional study was carried out on patients diagnosed with RA and with one to ten years of symptoms. The participants underwent clinical examination and were given the anti-CCP test. Disease activity was measured by the Clinical Disease Activity Index (CDAI), and functional capacity was estimated by the Healthy Assessment Questionnaire (HAQ). The CR analysis of the hands was carried out by the Sharp index modified by van der Heijde (SmvH) and the MRI analysis of the dominant hand by the Rheumatoid Arthritis Magnetic Image Scoring (RAMRIS). **Results:** Fifty-six patients were evaluated. Their median and interquartile interval (IIq) age was 55 (47.5-60) years, with women comprising 89.3% of the participants. Thirty-seven (66.1%) patients were anti-CCP positive and twenty-five (44.7%) were smokers or ex-smokers. The median (IIq) of the interval between inception of the symptoms and diagnosis was 0 (0-1). The medians (IIq) CDAI and HAQ were 14.75 (5.42-24.97) and 1.06 (0.28-1.75), respectively. Forty-one percent were in remission or had low disease activity. Image evaluation found a SmvH median (IIq) of 2 (0-8) and a RAMRIS median (IIq) of 15 (7-35). No association was found between the anti-CCP and the CDAI, HAQ or with the damage scores SmvH and RAMRIS. **Conclusion:** Our results did not establish any relation between the anti-CCP and the disease severity, measured by disease activity, functional capacity and joint damage indices, even when analyzed by MRI. Early diagnosis and appropriate response to therapeutic intervention could have contributed to the formation of a group of persons with less severe and less erosive disease. With these results, a lower influence of anti-CCP on the prognosis of patients with more favorable disease profile was raised. At the present moment we cannot recommend the anti-CCP as a prognostic tool in established RA.

**Key-words:** Anti-CCP, Disease Activity, Functional Capacity, Structural Damage.

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O  
PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE  
CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA  
RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE  
REUMATOIDE ESTABELECIDADA**

### **3.3 INTRODUÇÃO**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica inflamatória que se caracteriza pela inflamação da membrana sinovial das articulações. A progressão da doença traz consigo o potencial evolutivo para diferentes graus de dano articular e de incapacidade funcional, com significativo impacto social e econômico.<sup>1</sup>

Como o curso da AR pode variar de leve a muito grave, especial atenção deve ser dirigida à identificação de parâmetros indicadores de mau prognóstico, pois a definição do nível da agressividade terapêutica, idealmente, deveria ser baseada em fatores preditivos confiáveis de gravidade. Já se sabe que algumas características, quando presentes, se associam a uma pior evolução da doença, tais como, a presença do fator reumatoide em títulos elevados, do tabagismo e do HLA-DRB1\*.<sup>2</sup>

Em relação ao papel prognóstico do anti-CCP, embora muitos trabalhos sugiram que estes anticorpos estejam associados a doença mais grave e erosiva,<sup>3-23</sup> principalmente, em AR inicial, ainda não está clara a sua associação com a atividade de doença e com a capacidade funcional.<sup>9,19-21,24-31</sup> Por outro lado, estudos brasileiros que avaliaram a relação do anti-CCP com a gravidade da doença também apresentaram resultados divergentes.<sup>19,23,27,31</sup>

Ressalta-se ainda a heterogeneidade metodológica dos trabalhos que analisaram a associação do anti-CCP com o dano estrutural. Embora a maioria tenha utilizado a radiografia convencional (RC) como meio de avaliação, os sistemas de escore radiográfico diferiram. Apenas um desses utilizou também a ultrassonografia (US) em um pequeno subgrupo de pacientes.<sup>6</sup> Ainda faltam estudos que tenham empregado a ressonância magnética (RM), com essa finalidade.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação da presença do anti-CCP com a gravidade da doença, avaliada através da atividade da doença, da capacidade funcional e do dano estrutural, medido por meio da RC e da RM.

### 3.4 PACIENTES E MÉTODOS

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de AR estabelecida, com 18 ou mais anos de idade e com tempo de doença entre um e 10 anos. Todos os participantes do estudo deveriam preencher os critérios classificatórios do Academia Americana de Reumatologia de 1987 (ACR 1987, do inglês, American College of Rheumatology)<sup>32</sup> ou da Academia Americana de Reumatologia/Liga Européia contra o Reumatismo de 2010 (ACR/EULAR 2010, do inglês, American College of Rheumatology/The European League Against Rheumatism).<sup>33</sup>

Devido à possibilidade de realização de RM, foram excluídos do estudo, os pacientes com clearance de creatinina menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, os portadores de próteses metálicas, aqueles com impossibilidade de acesso a cama de exame e as gestantes. Também não fizeram parte do estudo os pacientes com passado de procedimento cirúrgico e ou fratura em mãos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. Após a ciência, esclarecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes, que aceitaram participar do estudo, foram submetidos a entrevista clínica, com preenchimento de questionário específico, contendo dados demográficos (idade e sexo) e clínicos (tempo de doença, tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico, história de tabagismo, presença de manifestações extra-articulares, tratamento, CDAI<sup>34</sup> e HAQ<sup>35</sup>, validado para o português).

Dentro de até uma semana após a entrevista, os pacientes foram encaminhados para a coleta de amostra de sangue para pesquisa do anti-CCP. Foram utilizados dois métodos diferentes, sendo que os primeiros 39 pacientes fizeram o exame através do ELISA e os 17 restantes através da quimioluminescência. Os pacientes foram então divididos em dois grupos, segundo a positividade do teste, de acordo com o valor de referência do kit utilizado (maior que 10 U/ml para o ELISA e maior que 5 U/ml para a quimioluminescência).

A pesquisa da presença do FR foi realizada através de busca direta no prontuário dos pacientes, sendo então estes divididos em FR positivos e negativos.

A avaliação radiográfica foi realizada por meio de RC de mãos e punhos, em incidência pósterio-anterior. Foram aceitas as radiografias realizadas com diferença de tempo de até três meses, antes ou depois, da coleta dos dados. Para a análise, foi utilizado o método de SmvH,<sup>36</sup> somente de mãos e punhos.<sup>22</sup> Neste método, a nota máxima, para ambas as mãos, é 280, sendo 16 áreas para erosões (0-5 pontos) e 15 áreas para redução de espaço (0-4 pontos), em cada mão.

Um subgrupo de 35 pacientes foi encaminhado para a realização de RM em até quatro semanas após a entrevista, no aparelho GE 1,5 tesla Signa HDxT (GE Healthcare, Milwaukee, WI,

USA). Para a análise das ressonâncias, foi seguido o protocolo do RAMRIS,<sup>37</sup> para punho e metacarpofalangeanas, do grupo de Medidas de Desfechos em Ensaio Clínico em Artrite Reumatoide (OMERACT, do inglês, Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials). Os exames foram realizados na mão dominante, nas sequências coronal (T1 e T2 com supressão de gordura), axial (T1 antes e após o uso do contraste gadolínio endovenoso) e axial e coronal (T1 com saturação de gordura).

A análise das ressonâncias e das radiografias foi realizada por um único radiologista, que desconhecia a condição clínica do paciente. Foi calculada a concordância intraobservador para o escore de SmvH e o coeficiente de correlação intraclassa calculado foi de 0,958, classificada como excelente. Não foi possível o cálculo do coeficiente intraclassa do RAMRIS, pois para isso é necessário o cálculo do componente de variação, que resultou em um valor negativo. Sendo assim, optou-se pelo cálculo do coeficiente de Spearman, sendo encontrado valor de 0,96.

O armazenamento dos dados e todas as análises estatísticas foram feitas através do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 19). Para as variáveis categóricas, foram apresentadas as distribuições de frequência e para as variáveis contínuas, as medidas de síntese numérica. A associação entre as variáveis categóricas foi analisada através do teste de Qui-Quadrado ou do teste Exato de Fisher. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis sem distribuição normal a análise foi feita utilizando-se o teste não paramétrico de U-Mann-Whitney. Para se verificar a associação entre duas variáveis contínuas não normais foi usado o teste não paramétrico de Spearman. Considerou-se um nível de significância de 5%.

### **3.5 RESULTADOS**

No período de agosto de 2011 a agosto de 2013 foram avaliados 56 pacientes com diagnóstico de AR estabelecida, atendidos consecutivamente em um centro de reumatologia de referência.

A Tabela 1 resume o perfil demográfico, clínico, funcional e de imagem dos pacientes estudados.

Tabela 1- Características demográficas, clínicas e de imagem dos pacientes estudados

| <b>Variáveis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Medidas</b>   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Idade: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 55 (47,5-60)     |
| <b>Sexo feminino: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 50 (89,3)        |
| <b>Tempo de doença em anos: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 6 (3-9)          |
| <b>Tempo entre doença e diagnóstico em anos: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0 (0-1)          |
| <b>Fator reumatoide positivo: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 31 (55,4)        |
| <b>Anti-CCP positivo: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 37 (66,1)        |
| <b>Fuma ou já fumou: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 25 (44,6)        |
| <b>Presença de nódulos reumatoides: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8 (14,3)         |
| <b>Presença de acometimento pulmonar: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6 (10,7)         |
| <b>Presença de síndrome de Sjögren: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (3,6)          |
| <b>Pacientes em uso de corticoides: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 49 (87,5)        |
| <b>Pacientes em uso de DMARDs sintéticos: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 43 (76,8)        |
| <b>Metotrexate: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 15 (26,8)        |
| <b>Leflunomida: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 (8,9)          |
| <b>Hidroxicloroquina: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 (5,4)          |
| <b>Metotrexate/leflunomida: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 9 (16,1)         |
| <b>Metotrexate/hidroxicloroquina: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9 (16,1)         |
| <b>Metotrexate/hidroxicloroquina/sulfassalazina: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,8)          |
| <b>Ciclosporina: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (1,8)          |
| <b>Pacientes em uso de DMARDs biológicos: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 11 (19,6)        |
| <b>Adalimumabe: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4 (7,1)          |
| <b>Etanercept: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 (3,6)          |
| <b>Infliximabe: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3 (5,4)          |
| <b>Tocilizumabe: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2 (3,6)          |
| <b>Pacientes sem DMARDs: n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 (3,6)          |
| <b>CDAI: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14,7 (5,4-25)    |
| <b>Remissão(<math>\leq 2,8</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8 (14,3)         |
| <b>Remissão e baixa atividade (<math>\leq 10</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 23 (41)          |
| <b>Moderada atividade (<math>&gt;10 \leq 22</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 17 (30,4)        |
| <b>Alta atividade (<math>&gt;22</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 16 (28,6)        |
| <b>HAQ: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,06 (0,28-1,75) |
| <b>Normal (<math>=0</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9 (16,1)         |
| <b>Dificuldade leve a moderada (<math>&gt;0</math> e <math>\leq 1</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 19 (33,9)        |
| <b>Dificuldade moderada a intensa (<math>&gt;1</math> e <math>\leq 2</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 18 (32,1)        |
| <b>Dificuldade intensa a muito intensa (<math>&gt;2</math> e <math>\leq 3</math>): n (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 (17,9)        |
| <b>Sharp van der Heijde*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |
| <b>Total: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2 (0-8)          |
| <b>Erosão: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 (0-6)          |
| <b>Redução de espaço: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1 (0-5,5)        |
| <b>RAMRIS**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |
| <b>Total: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 (7-35)        |
| <b>Erosão: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8 (1-19)         |
| <b>Edema ósseo: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6 (2-14)         |
| <b>Sinovite: Mediana (IIq)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4 (2-6)          |
| *55 pacientes realizaram RC<br>**35 pacientes realizaram RM<br>n: número de pacientes com artrite reumatoide; IIq: intervalo interquartil; anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado-cíclico; CDAI: índice clínico de atividade de doença; HAQ: Questionário de avaliação de saúde; RAMRIS: Sistema de pontuação de imagem por ressonância magnética na artrite reumatoide.<br>DMARDs: Disease modifying antirheumatic drugs |                  |

### Associação do anti-CCP com as características demográficas e clínicas

A análise da associação das características demográficas e clínicas com a presença do anti-CCP, mostrou que este anticorpo se associou significativamente com o FR (OR de 6,62 com IC 95% de 1,92-22,89 e  $p<0,01$ ) e com o tabagismo (OR de 7,82 com IC 95% de 1,93-31,62 e  $p<0,01$ ).

### Associação do anti-CCP com os índices de atividade de doença, de capacidade funcional e de dano estrutural

A análise da associação do anti-CCP com o CDAI, o HAQ, o SmvH e o RAMRIS estão apresentados na tabela 2.

Em relação à atividade de doença, o valor da mediana do CDAI foi maior no grupo dos pacientes com o anti-CCP positivo, mas a relação não foi significativa ( $p=0,06$ ). Por outro lado, ter o anti-CCP negativo não se associou com a ocorrência de remissão ou estado de baixa atividade de doença (OR:2,86 com IC 95% de 0,91-8,97 e  $p=0,09$ ). Os escores HAQ, SmvH (total, erosão e redução de espaço) e RAMRIS (total, erosão, edema ósseo e sinovite) não apresentaram associação com a presença do anti-CCP.

Tabela 2-Associação do anti-CCP com os índices de atividade de doença, de capacidade funcional e dano estrutural

| Variáveis                                   | Anti-CCP       |                 | Valor p<br>OR (IC 95%) |
|---------------------------------------------|----------------|-----------------|------------------------|
|                                             | Negativo       | Positivo        |                        |
| <b>CDAI, mediana (IIq)</b>                  | 7,5 (4,2-21,4) | 16,2 (5,7-31,4) | $p=0,06^*$             |
| <b>CDAI</b>                                 |                |                 |                        |
| Remissão e baixa atividade de doença, n (%) | 11 (47,8)      | 12 (52,2)       | $p=0,09^{**}$          |
| Moderada e alta atividade de doença, n (%)  | 8 (24,2)       | 25 (75,8)       | OR=2,86(0,91-8,97)     |
| <b>HAQ, mediana</b>                         | 1(0,25-1,5)    | 1,13 (0,31-2)   | $p=0,49^*$             |
| <b>Sharp van der Heijde</b>                 |                |                 |                        |
| Total, mediana (IIq)                        | 1 (0-7)        | 3,5 (0-8)       | $p=0,29^*$             |
| Erosão, mediana (IIq)                       | 1 (0-4)        | 2 (0-6,75)      | $p=0,31^*$             |
| Redução de espaço, mediana (IIq)            | 1 (0-4)        | 1(0-2,75)       | $p=0,39^*$             |
| <b>RAMRIS</b>                               |                |                 |                        |
| Total, mediana (IIq)                        | 14 (8,5-30,5)  | 23 (6,75-42)    | $p=0,55^*$             |
| Erosão, mediana (IIq)                       | 8 (2-15)       | 10 (1-22,25)    | $p=0,50^*$             |
| Edema ósseo, mediana (IIq)                  | 5 (2-12,5)     | 8 (2,75-16)     | $p=0,37^*$             |
| Sinovite, mediana (IIq)                     | 3 (1,5-5,5)    | 4 (3-7,25)      | $p=0,20^*$             |

n: número de pacientes; Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado-cíclico; CDAI: Índice clínico de atividade de doença; HAQ: Questionário de avaliação de saúde; RAMRIS: Sistema de pontuação de imagem por ressonância magnética na artrite reumatoide.  
 $^*$ teste de U-Mann-Witney  
 $^{**}$ teste do qui-quadrado

### **Correlação entre o CDAI e os índices de SmvH e de RAMRIS**

Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman entre o CDAI e os índices de imagem (SmvH e RAMRIS), não sendo encontrada relação entre eles. Foi calculado também o coeficiente de correlação entre o RAMRIS e o SmvH, sendo encontrada correlação entre o índice de erosão do RAMRIS e o índice de erosão do SmvH ( $r_s=0,45$  e  $p=0,007$ ). Já em relação ao índice de edema no RAMRIS e o índice de erosão no Sharp, foi encontrada uma correlação, porém sem significância estatística ( $r_s=0,32$  e  $p=0,063$ ).

### **Achados da ressonância magnética nos pacientes em remissão ou em baixa atividade de doença**

Dos 35 pacientes que realizaram a RM, 13 pacientes estavam em remissão ou em baixa atividade de doença ( $CDAI \leq 10$ ). Destes, 12 (92,3%) pacientes apresentavam edema e 12 (92,3%) pacientes apresentavam sinovite, sendo que apenas dois apresentavam sinovite maior que 5,0 mm (15,4%). A mediana (IIq) do índice total do RAMRIS foi de 21 (11,5-34), do índice de erosão foi de 9 (3,5-15,15), do índice de edema foi de 6 (3,5-12,5) e do índice de sinovite foi de 3 (2,1-5,75). Entre os 22 (95,6%) pacientes que se encontravam em moderada a alta atividade, 21 (95,6%) pacientes apresentavam edema e 21 pacientes apresentavam sinovite. A mediana (IIq) do índice total do RAMRIS foi de 13 (6-31), do índice de erosão foi de 5 (1-17), do índice de edema foi de 5 (2-14) e do índice de sinovite foi de 3,5 (2-6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que estavam em remissão e em baixa atividade de doença, daqueles que estavam em moderada e alta atividade de doença, em relação a todos os índices do RAMRIS.

## **3.6 DISCUSSÃO**

O presente estudo analisou características do perfil demográfico, clínico, funcional e de imagem de brasileiros com AR estabelecida, afim de se conhecer a relação do anti-CCP com a gravidade da doença.

Na população em estudo, a frequência de positividade para o anti-CCP foi de 66,1%, semelhante a encontrada por Silva e cols,<sup>19</sup> em pacientes brasileiros com AR estabelecida. A positividade para o FR foi de 55,4%. Essa baixa prevalência pode ser explicada pela flutuação dos níveis do anticorpo durante o curso da doença em resposta ao tratamento,<sup>20</sup> ou devido ao desenho do estudo, no qual a informação sobre a positividade do FR se baseou nos dados de registro médico, desconhecendo-se a situação atual sobre a positividade para esse anticorpo. Sabe-se que os testes de anti-CCP e de FR são correlatos. Estudos já mostraram que a maioria

dos pacientes com AR, que têm o FR positivo, são também anti-CCP positivos.<sup>3,19,20</sup> Nosso estudo está de acordo com a literatura, pois 83,9% dos pacientes com FR positivo tiveram o anti-CCP positivo e, e os pacientes com FR positivo apresentaram 6,6 vezes a chance de serem positivos para o anti-CCP.

O tabagismo é o principal processo ambiental relacionado a AR, principalmente nos pacientes positivos para o HLA-DRB1, sendo a citrulinação induzida por substâncias do tabaco, o potencial mecanismo fisiopatológico desse processo.<sup>38</sup> Na população do presente estudo, houve uma importante associação do tabagismo com a positividade do anti-CCP, demonstrando que o hábito de fumar atual ou pregresso aumenta em 7,8 vezes as chances de apresentar o anti-CCP positivo. Este resultado está de acordo com o encontrado por Pedersen e cols.,<sup>39,40</sup> que avaliaram vários riscos ambientais relacionados ao anti-CCP e ao HLA-DRB1 e por Goeldner e cols.,<sup>41</sup> que estudaram a associação do tabagismo com o anti-CCP, em pacientes brasileiros com AR estabelecida.

A avaliação da atividade de doença no nosso trabalho foi feito pelo CDAI, que apresenta uma boa correlação com os demais índices de avaliação.<sup>30,34,42</sup> Nossos resultados mostraram que os pacientes anti-CCP positivos apresentaram valor de mediana do CDAI maior que os anti-CCP negativos, porém sem significância estatística ( $p=0,06$ ). Nossos resultados estão de acordo com Choe e cols.,<sup>30</sup> que avaliaram, a associação dos níveis do anti-CCP com os índices de atividade DAS28, SDAI e CDAI, em pacientes com AR estabelecida, não encontrando associação significativa.

Uma vez que o estado de remissão ou baixa atividade de doença são os principais alvos terapêuticos,<sup>43</sup> optou-se também pela análise da associação do anti-CCP com a ocorrência de remissão e baixa atividade de doença. Nossos resultados mostraram que ter o anti-CCP negativo não se associou com a ocorrência de remissão e baixa atividade de doença ( $p=0,08$ ). Mota e cols.,<sup>31</sup> que avaliaram pacientes brasileiros com AR inicial, por três anos, não encontraram relação entre o anti-CCP negativo e maiores taxas de remissão, medida através do DAS28.

Dois estudos prévios em AR inicial, Kastbom e cols.<sup>25</sup> e Rönnelid e cols.,<sup>10</sup> que avaliaram pacientes prospectivamente, encontraram associação do anti-CCP com os níveis de VHS, de PCR e com o DAS28. Por outro lado, Nell e cols., apesar de terem encontrado pior resposta ao tratamento no DAS28 em seus pacientes soropositivos, após cinco e 10 anos de acompanhamento, também não conseguiram alcançar significância estatística.<sup>9</sup> Em AR estabelecida, estudos anteriores também mostraram que a atividade de doença não era diferente entre os pacientes positivos ou negativos para o anti-CCP.<sup>19,21,24</sup> Somente dois estudos encontraram associação entre o anti-CCP e a atividade de doença, avaliado pelo índice de atividade com 28 articulações (DAS28).<sup>22,33</sup>

Nosso estudo não encontrou associação entre o anti-CCP e o HAQ. Na literatura, a incapacidade funcional em AR inicial, avaliada pelo HAQ, parece não se associar à presença do anti-CCP.<sup>25,27</sup> O mesmo resultado já foi reportado na AR estabelecida.<sup>20,24</sup> Shidara e cols.,<sup>34</sup> avaliando a associação do anti-CCP com uma versão japonesa do HAQ, encontraram associação significativa. A média de duração de doença do estudo japonês foi de 20 anos, tempo em que o grau de incapacidade funcional, provavelmente, seja permanente e esteja menos relacionado à atividade de doença atual, trazendo questionamento sobre associação independente entre o anticorpo e o desfecho funcional da AR. No Brasil, Silva e cols.,<sup>19</sup> em que estudaram 100 pacientes com AR estabelecida, com média de oito anos de doença, encontraram associação entre o anti-CCP e o HAQ, enquanto Mota e cols.,<sup>27</sup> avaliando 65 pacientes com AR inicial, em um estudo transversal, não encontraram tal associação.

A análise radiográfica é considerada um dos métodos mais objetivos de avaliação da gravidade da AR. O método de SmvH, embora seja o mais detalhado e o de mais difícil execução, gastando mais tempo do examinador, é considerado o mais sensível e preciso na detecção de pequenas alterações ao longo do tempo.<sup>44</sup> Embora a literatura mostre associação entre a presença do anti-CCP e o dano estrutural medido através da RC na AR inicial.<sup>3-15</sup> Em se tratando de AR estabelecida, os resultados não foram tão conclusivos.<sup>16-23</sup> A relação entre a presença do anti-CCP e o dano estrutural foi demonstrada em diversos estudos, embora esses resultados não tenham sido confirmados em outros trabalhos.<sup>15,21,23</sup> Ressalta-se que a maioria desses estudos usou o Larsen ou o Sharp como método de avaliação radiográfica. Gandjbakhch e cols.,<sup>45</sup> em um estudo prospectivo, ao analisar fatores envolvidos com a progressão radiográfica, em grupo de pacientes em remissão e baixa atividade de doença, não encontrou associação significativa entre o anti-CCP e o dano estrutural. No Brasil, Silva e cols., em AR estabelecida, encontraram relação entre o anticorpo e o dano estrutural, utilizando o método de Sharp.<sup>19</sup> Nieto-Colônia e col., em acompanhamento radiográfico, por nove anos, através do escore de Larsen, não encontrou diferença de progressão radiográfica entre os pacientes anti-CCP positivos ou negativos.<sup>23</sup> Enfim, o nosso trabalho não estabeleceu a associação do anti-CCP com o dano estrutural avaliado pelo SmvH, na AR estabelecida. O índice de dano estrutural médio da nossa amostra, quando comparado a outros estudos em AR estabelecida que usaram o mesmo método,<sup>20,22</sup> foi bem mais baixo, sugerindo que nossa amostra foi formada por pacientes com doença menos erosiva.

O nosso estudo foi o primeiro a analisar a associação do anti-CCP com o dano estrutural na AR, medido através da RM. Nossos resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa, nos parâmetros avaliados pela RM, entre os pacientes positivos e negativos para o anti-CCP. Os valores do escore RAMRIS para sinovite, edema ósseo e erosão, quando

comparado com outros estudos,<sup>46,47</sup> foram menores, evidenciando, mais uma vez, que nossa amostra foi formada por maioria de indivíduos com doença mais leve e menos erosiva. Ressalta-se que o uso da RM para a monitoração do tratamento com agentes biológicos, pode selecionar pacientes em alta atividade de doença.

Pacientes em remissão e baixa atividade de doença podem, a despeito do controle clínico, apresentar sinais de atividade à RM,<sup>48,49</sup> e essas alterações podem determinar progressão radiográfica futura.<sup>50</sup> Os resultados do presente estudo não indicaram associação entre os escores do RAMRIS e a atividade da doença. Por outro lado, 92,1% dos nossos pacientes que estavam em remissão ou em baixa atividade de doença apresentaram sinais de inflamação (edema e sinovite) na RM, sendo que somente dois deles (15,4%) apresentaram sinovite maior que 5 mm. Segundo Gandjbakhch e cols.,<sup>45</sup> somente o índice de sinovite do RAMRIS se associa à progressão radiográfica, com ponto de corte de 5mm. Dessa forma, acredita-se que 85% dos nossos pacientes em remissão e em baixa atividade de doença estejam protegidos. Sugere-se que pacientes em remissão ou em baixa atividade de doença, mas com presença de sinovite maior que 5mm à RM, têm o mesmo potencial de evolução radiográfica, sendo necessário que estes pacientes sejam acompanhados da mesma forma, independente da presença do anti-CCP. Concluindo, na amostra avaliada, os resultados não estabeleceram a associação do anti-CCP com a gravidade da doença. A presença de variáveis confundidoras, como diagnóstico precoce e adequada resposta à intervenção terapêutica, contribuíram para constituição de um grupo de portadores de doença menos grave e pouco erosiva. Acredita-se que a forma de seleção dos participantes do nosso estudo, no qual foram aceitos somente indivíduos com menos de 10 anos de doença e sem dificuldade para cumprir o protocolo de pesquisa, possam também ter limitado a exposição de todo o universo da AR. Ainda assim, esse resultado permite questionar se o anti-CCP teria menor influência no prognóstico em pacientes com perfil de doença mais favorável. A avaliação de um número maior de indivíduos, possivelmente com distribuição multicêntrica, em estudos com delineamento prospectivo de longo período de observação e, se possível, com maior controle das variáveis confundidoras, poderia contribuir para a resolução definitiva dessa questão. Até o momento, não podemos corroborar a indicação para a pesquisa do anti-CCP, como uma ferramenta prognóstica de desfecho funcional em AR estabelecida.

### 3.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):199-219.
2. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):114-23.
3. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1831-5.
4. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):427-30.
5. Meyer O, Labarre C, Doudados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A. et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003;62:120-6.
6. Bonghi SM, Manetti R, Melchiorre D, Turchini S, Boccaccini P, Vanni L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmun*. 2004;37(6/7):495-501.
7. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-5.
8. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatol*. 2006;45(4):478-80.
9. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1731-6.
10. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1744-9.
11. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:196-201.
12. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol*. 2007;26(7):1111-8.

13. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2007;46(1):100-4.
14. Hetland ML, Pedersen KS, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis - MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1789-95.
15. Kim HH, Kim J, Park S, Kim S, Kim O, Choe J. Correlation of anti-cyclic citrullinated antibody with hand joint erosion score in rheumatoid arthritis patients. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):201-206.
16. Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1587-93.
17. Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J, Dickson MC, et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R128.
18. Shankar S, Grover R, Handa R. Role of anti cyclic citrullinated peptide antibodies in erosive disease in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):689-96.
19. Silva AFM, A. N.; Lima, A. M. S.; Lima, E. F.; Correa, M. I.; Carvalho, E. M. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and severe rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46(3):165-73.
20. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):281-6
21. Alexiou I, Germenis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Dis*. 2007Apr;8:37.
22. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):212-7.
23. Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes AR, Andrade LE. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(3):188-92.
24. Gupta R, Thabab MM, Aneja R, Kumar A, Varghese T, Chandrasenan PJ. Usefulness of anti -CCP antibodies in rheumatic diseases in Indian patients. *Indian J Med Sci*. 2009;63(3):92-100.
25. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease

course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1085-1089.

26. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39(10):961-5.

27. Mota LM, Neto LS, Burlingame RW, Ménard HA, Pereira IA, Carvalho JF. et al. Disability and quality-of-life are not influenced by the prevalence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis patients - results of the Brasília Cohort. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):819-29.

28. Li HH, Song W, Li Y, Liu Y, Bai J, Li X, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):413-7

29. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):361-6.

30. Choe JY, Bae J, Lee H, Bae SC, Kim SK. Relation of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody with disease activity in rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2373-9.

31. Mota LC, Neto LL, Carvalho JF, Pereira IA, Burlingame R, et al. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in follow-up of 3 years. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3807-12.

32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.

33. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3<sup>rd</sup>, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.

34. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.

35. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990;17(6):813-7.

36. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26(3):743-745.

37. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385-6.

38. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.
39. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1446-53.
40. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without autoantibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
41. Goeldner I, Skare TL, Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):975-980.
42. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(suppl. 39):S100-8.
43. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
44. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):1-6.
45. Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Folts V, Brown AK, et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a follow up MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. *J Rheumatol.* 2014;41(2):398-406.
46. Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the go forward trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1968-74.
47. Ostergaard M, Emery P, Conaghan G, Fleischmann R, Hsia EC, Xu Weichun, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3712-22.
48. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz HV, Brown AK, Dohn UM, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from a MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2039-44.
49. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of

significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug – induced clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(12):3761-73.

50. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;52(10):2958-67.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica que pode levar a importante comprometimento funcional. Como o seu curso pode variar de leve a muito grave, especial atenção vem sendo dirigida à identificação de parâmetros indicadores de mau prognóstico. Embora muitos trabalhos sugiram que o anti-CCP esteja associado a doença mais erosiva, principalmente em AR inicial, ainda não está clara sua associação com a atividade de doença e com a capacidade funcional.

No nosso estudo, a amostra estudada foi formada por maioria de pacientes com perfil de doença menos grave e pouco erosiva. Nesse grupo não foi possível estabelecer a associação do anti-CCP com o CDAI, com o HAQ e com os escores de imagem, SmvH e RAMRIS. Acredita-se que o que pode ter contribuído para a seleção de participantes com este perfil, foi o diagnóstico precoce (em média com menos de um ano) e o rápido início do tratamento. Este resultado permite questionar uma menor influência do anti-CCP no prognóstico de pacientes com perfil de doença mais favorável.

Por outro lado, nosso trabalho apresentou algumas limitações, como o pequeno tamanho da amostra e o seu desenho transversal. Outra limitação, que pode ter contribuído para a seleção de pacientes com doença menos grave, foi a forma de seleção dos participantes (foram aceitos somente indivíduos com menos de 10 anos de doença e sem impossibilidade de acesso à mesa de exame da RM) e de aplicação do protocolo de pesquisa, no qual os pacientes com muita limitação para locomoção e aqueles do interior podem ter se recusado mais a participar do estudo.

Por fim, acredita-se que a avaliação de um número maior de indivíduos, possivelmente com distribuição multicêntrica, em estudos com delineamento prospectivo de longo período de observação e, se possível, com maior controle das variáveis confundidoras, poderia contribuir para a resolução definitiva do papel do anti-CCP na gravidade da AR. Até o momento, não podemos corroborar a indicação para a pesquisa deste anticorpo, como uma ferramenta prognóstica em AR estabelecida.

## ANEXO A – CARTAS DE APROVAÇÃO COEP DA SANTA CASA E DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



### Comitê de Ética em Pesquisa

**Registro CEP: 058/2011** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 01 de agosto de 2011.

Ilma.sra.

Dra. Lílian Santuza Santos Porto  
Pesquisadora Responsável

Informamos-lhe que o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 29 de julho de 2011, analisou e **aprovou** o projeto de pesquisa intitulado: **“Perfil clínico, radiológico e laboratorial dos pacientes com artrite reumatóide acompanhados no ambulatório do serviço de reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.”** registrado neste CEP sob número 058/2011 no qual V. Sa. figura como pesquisadora responsável.

Atenciosamente,

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP.

**OBS.:**

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE – 03506212.1.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Adriana Maria Kakehasi  
Departamento de Aparelho Locomotor  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 13 de junho de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação do papel prognóstico do anticorpo contra o peptídeo citrulinado cíclico (ANTI-CCP) na artrite reumatoide"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral", is positioned above the printed name.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE MINAS GERAIS

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Pesquisa:** *PERFIL CLÍNICO, RADIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE*

**Pesquisador responsável:** **Dra. Lílian Santuza Santos Porto**

Prezado Sr.(a),

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre Artrite Reumatóide.

A Artrite Reumatóide é uma doença auto-imune sistêmica cujas manifestações clínicas podem variar desde dor articular leve, sem outras complicações, até grave deformidade óssea com importante incapacidade física. O diagnóstico e o tratamento precoces são fundamentais para se evitar ou retardar a evolução natural da doença.

O estudo proposto pretende analisar os seus dados e dos outros pacientes com Artrite Reumatóide acompanhados no Ambulatório de Reumatologia da SCMBH, obtidos através do prontuário e do atendimento clínico, referentes à anamnese, ao exame físico e aos exames laboratoriais e radiológicos.

Tal estudo tem os seguintes objetivos: 1) Estabelecer a prevalência da Artrite Reumatóide no Ambulatório de Reumatologia do SCMBH; 2) Propiciar a abordagem completa do paciente pelo reumatologista e pelo radiologista; 3) Ampliar a visão dos especialistas no que diz respeito ao conhecimento clínico, laboratorial e imaginológico da Artrite Reumatóide; 4) Promover a melhoria da assistência médica aos pacientes com Artrite Reumatóide.

Os dados serão colhidos pelo pesquisador supracitado, bem como pelos médicos assistentes do Ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia da SCMBH. Esses serão analisados estatisticamente e os resultados serão apresentados e/ou publicados em meios científicos.

Informamos que sua identificação será sigilosa e que o estudo proposto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SCMBH em 29/07/2011.

Se concordar em participar do estudo e permitir que seus dados sejam incluídos neste, pedimos que o Sr.(a) assine o presente Termo de Consentimento, dizendo que entendeu e concordou com as explicações acima.

Se o Sr.(a) desejar mais esclarecimentos ou se apresentar qualquer dúvida sobre a pesquisa, estamos dispostos a responder qualquer pergunta.

Se o Sr.(a) se recusar a participar ou se desejar desistir em qualquer momento, isso não irá implicar nenhum prejuízo, de qualquer natureza, para a sua pessoa.

Eu, \_\_\_\_\_tenho ciência do exposto e concordo em participar do presente estudo.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

## ANEXO C – PROTOCOLO DE PESQUISA

### *Perfil Clínico, Radiológico e Laboratorial dos Pacientes com Artrite Reumatóide Acompanhados no Ambulatório de Reumatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte*

#### **1. Identificação:**

- Data do preenchimento:
- Responsável pelo preenchimento:
- Número do protocolo:
- Número do voucher do anti-ccp:
- Nome do paciente:
- Prontuário:
- Endereço:
- Telefone:
- Idade:
- Sexo:    ☐ M            ☐ F
- Cor:    ☐ B            ☐ N            ☐ P
- Ano do diagnóstico:
- Tempo de doença:
- Tabagismo: ☐ Sim            ☐ Não

#### **2. Atividade da doença:**

- Avaliação da doença pelo médico

Assintomático \_\_\_\_\_ Muito severo

0  
10cm

- Avaliação da doença pelo paciente

Assintomático \_\_\_\_\_ Muito severo  
0 10cm

- Contagem de articulações sensíveis: \_\_\_\_\_
- Contagem de articulações edemaciadas: \_\_\_\_\_

### 3. Laboratório:

- FR (primeiro positivo do prontuário): \_\_\_\_\_
- Anti-CCP: \_\_\_\_\_
- VHS (até 30 dias antes ou depois): \_\_\_\_\_
- PCR (até 30 dias antes ou depois): \_\_\_\_\_

### 4. Imagem:

- Sharp: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- RAMRIS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 5. Índices de avaliação

- CDAI: \_\_\_\_\_
- HAQ: \_\_\_\_\_

### 6. Manifestações extra-articulares:

- Nódulos Reumatóides: ( ) Sim ( ) Não
- S. Sjögren 2ª: ( ) Sim ( ) Não
- Pleurite: ( ) Sim ( ) Não
- Pericardite: ( ) Sim ( ) Não
- Envolvimento Pulmonar: ( ) Sim ( ) Não
- Vasculite: ( ) Sim ( ) Não
- Envolvimento ocular: ( ) Sim ( ) Não
- Envolvimento renal: ( ) Sim ( ) Não
- Amiloidose: ( ) Sim ( ) Não

### 7. Tratamento atual:

- Prednisona( )

- Hidroxicloroquina ( )
- Metotrexate ( )
- Sulfassalazina ( )
- Leflunomide ( )
- Ciclosporina ( )
- Infliximabe ( )
- Etanercept ( )
- Adalimumabe ( )
- Rituximabe ( )
- Tocilizumabe ( )
- Abatacept( )
- Outros ( ) \_\_\_\_\_

#### 8.Tratamento pregresso:

- Prednisona( )
- Hidroxicloroquina ( )
- Metotrexate ( )
- Sulfassalazina ( )
- MTX/HCQ ( )
- MTX/sulfassalazina ( )
- MTX/Sulfassalazina/HCQ ( )
- Leflunomide ( )
- MTX/leflunomide ( )
- Ciclosporina ( )
- Infliximabe ( )
- Etanercept ( )
- Adalimumabe ( )
- Rituximabe ( )
- Tocilizumabe ( )
- Abatacept( )
- Outros ( ) \_\_\_\_\_

#### 9.Critérios de exclusão:

- IRC (Clerance<60): ( )Sim ( )Não
- Amputações, fraturas ou cirurgia em mãos e punhos: ( )Sim ( )Não
- Dificuldade de acesso à mesa de exame: ( )Sim ( )Não
- Marca-passo ou Clipe de aneurisma cerebral: ( )Sim ( )Não
- Gravidez: ( )Sim ( )Não
- Claustrofobia: ( )Sim ( )Não

## ANEXO D – HAQ (QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL)

| Você é capaz de:                                                               | Sem Qualquer | Com alguma | Com muita | Incapaz de fazer |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-----------|------------------|
| 1. Vestir-se, inclusive amarrar os cadarços dos sapatos e abotoar suas roupas? | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?                                            | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?    | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 4. Deitar-se e levantar-se da cama?                                            | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 5. Cortar um pedaço de carne?                                                  | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?            | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 7. Abrir um saco de leite comum?                                               | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 8. Caminhar em lugares planos?                                                 | 0            | 1          | 2         | 3                |
| 9. Subir 5 degraus?                                                            | 0            | 1          | 2         | 3                |

Por favor, selecione todas as ajudas ou dispositivos que você usualmente utiliza para qualquer uma destas atividades: (marque com um X)

- ☐ 1. Bengala    ☐ 2. Andador    ☐ 3. Muletas    ☐ 4. Cadeira de Rodas  
☐ 5. Utensílios especiais ou construídos  
☐ 6. Dispositivos usados para se vestir (ganchos para botões, puxador de zíper, calçador de sapatos com haste longa, etc)  
☐ 7. Cadeira especial ou construída    ☐ 8. Outros (especificar) \_\_\_\_\_

Por favor, selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de ajuda de outra pessoa: (marque com um X)

- ☐ 9. Vestir-se e cuidar-se    ☐ 10. Levantar-se    ☐ 11. Comer  
☐ 12. Caminhar

| Você é capaz de:                                                                                               | Nível de Dificuldade |            |           |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------|-----------|------------------|
|                                                                                                                | Sem Qualquer         | Com alguma | Com muita | Incapaz de fazer |
| 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                |
| 13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg, que está posicionado pouco acima da cabeça? | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?                                                                  | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?                                                                       | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 16. Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?                                    | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 17. Abrir e fechar torneiras?                                                                                  | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 18. Fazer compras nas redondezas onde mora?                                                                    | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 19. Entrar e sair do ônibus?                                                                                   | 0                    | 1          | 2         | 3                |
| 20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?                                   | 0                    | 1          | 2         | 3                |

Por favor, selecione todas as ajudas ou dispositivos que você usualmente utiliza para qualquer uma destas atividades: (marque com um X)

- ☐ 13. Assento elevado para privada      ☐ 14. Assento para banho      ☐ 15. Abridor de potes (previamente abertos)      ☐ 16. Corrimão para banho  
☐ 17. Utensílios com cabo longo para alcançar objetos      ☐ 19. Outros (especificar) \_\_\_\_\_  
☐ 18. Utensílios com cabo longo no banho

Por favor, selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de ajuda de outra pessoa: (marque com um X)

- ☐ 20. Higiene      ☐ 21. Alcançar objetos      ☐ 22. Preensão e abertura de utensílios  
☐ 23. Tarefas domésticas



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA LILIAN SANTUZA SANTOS PORTO

Realizou-se, no dia 16 de maio de 2014, às 08:30 horas, Sala 150, 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECID**, apresentada por **LILIAN SANTUZA SANTOS PORTO**, número de registro 2012656050, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profª. Cristina Costa Duarte Lanna - Orientadora (UFMG), Profª. Adriana Maria Kakehasi - Coorientadora (UFMG), Profª. Silvana Maria Elói Santos (UFMG), Prof. Claiton Viegas Brenol (UFGRS).

A Comissão considerou a dissertação:

☒ Aprovada

☐ Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 16 de maio de 2014.

Profª. Cristina Costa Duarte Lanna ( Doutora )

Profª. Adriana Maria Kakehasi ( Doutora )

Profª. Silvana Maria Elói Santos ( Doutora )

Prof. Claiton Viegas Brenol ( Doutor )

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO

UFMG

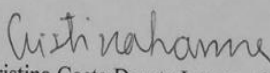
## FOLHA DE APROVAÇÃO

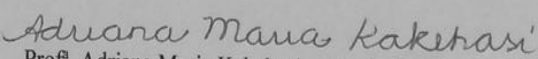
ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DO ANTICORPO CONTRA O PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO E OS ÍNDICES DE ATIVIDADE DE DOENÇA, DE CAPACIDADE FUNCIONAL E DE DANO ESTRUTURAL, MEDIDO ATRAVÉS DA RADIOGRAFIA CONVENCIONAL E DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, NA ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA

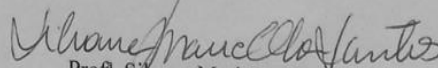
**LILIAN SANTUZA SANTOS PORTO**

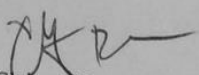
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 16 de maio de 2014, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Cristina Costa Duarte Lanna - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Adriana Maria Kakehasi - Coorientadora  
UFMG

  
Prof. Silvana Maria Elói Santos  
UFMG

  
Prof. Clifton Viegas Brenol  
UFRS

Belo Horizonte, 16 de maio de 2014.