

ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE

Analysis of the frequency of inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis

Rigoberto Pasquali¹, Guilherme Ardenghi Balsan²

RESUMO - Este estudo tem como objetivo avaliar a frequência de marcadores laboratoriais para a artrite reumatóide (AR) em indivíduos diagnosticados com a patologia comparando os resultados aos de indivíduos não portadores da patologia. Para isso, foi realizada uma pesquisa em prontuários de pacientes que apresentam AR positivo e outro grupo com AR negativo, disponibilizados por um médico reumatologista da cidade de Passo Fundo/RS. Através desses prontuários pôde-se identificar a presença de alterações na proteína C reativa (PCR), fator reumatóide (FR), hematócrito (HCT) e velocidade de hemossedimentação (VSG). Neste estudo, identificamos que tanto o FR como a PCR parecem ser mais fidedignos em pacientes com faixa etária entre 36-76 anos de idade. Além disso, observamos que o HCT e VSG não parecem ter relação direta com a presença de AR. Concluindo, dentre os parâmetros analisados neste estudo, a PCR e o FR parecem ser os indicadores mais confiáveis no diagnóstico de AR, mas somente na faixa etária dos 36-76 anos de idade.

PALAVRAS-CHAVES - Artrite reumatóide, Inflamação, proteína C reativa, fator reumatóide.

ABSTRACT - This study aimed to assess laboratory inflammatory markers frequency to rheumatoid arthritis (RA) in individuals diagnosed with the disease comparing to the results to the individuals

¹ Bacharel em Biomedicina, Universidade de Cruz Alta – RS (UNICRUZ).

² Bacharel em Biomedicina, Universidade de Cruz Alta – RS (UNICRUZ), mestrando em Engenharia de Alimentos pela URI-Campus de Erechim/RS.

without the pathology. To this, we carried out a study on medical records of patients with positive AR and negative AR, provided by a physician rheumatologist from Passo Fundo/RS. Through these records we could identify the presence of alterations in C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), hematocryte (HTC) and in VHS. In this work, we identify that FR as well as PCR seems to be more confiable in patients with age between 36-76 years old. Moreover, considering the parameters evaluated in this work, PCR and RF appears to be the best indicators to AR disease, but only in individuals with 36-76 years old.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis. Inflammation. C-reactive protein, rheumatoid factor.

Introdução:

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, as doenças reumáticas podem ser definidas como um grande grupo de diferentes patologias que têm em comum o comprometimento do sistema musculoesquelético. Dentre as doenças reumáticas, destaca-se a Artrite Reumatóide (AR), uma patologia crônica sistêmica, de etiologia desconhecida (SANTONI, FREITAS e OLIVEIRA, 2007)⁶. Estudos epidemiológicos estimam a prevalência de AR em 1% da população adulta, afetando três vezes mais mulheres do que homens e com maior incidência entre os 35-65 anos. No Brasil, estudo multicêntrico verificou prevalência de AR do adulto variando de 0,2% a 1% (LOUZADA-JUNIOR, SOUZA e TOLEDO, 2007)⁵.

A AR é uma doença generalizada do tecido conjuntivo, envolvendo além das articulações as estruturas extra-articulares. Além disso, é uma doença multisistêmica, ou seja, que pode acometer outros órgãos ou sistemas, como por exemplo: os olhos (uveíte), pulmões (pneumonite), glândulas salivares e lacrimais (síndrome de Sjögren) e sistema nervoso periférico (neuropatias) (SILVA, VANNUCCI e LATORRE, 2003)⁸.

O fenótipo da doença pode variar de uma doença benigna e lentamente progressiva até uma doença grave com destruição articular, incapacidade funcional grave e doença coronariana precoce. É uma doença bastante freqüente, que pode apresentar evolução progressiva em um grande número de pacientes, tendendo a persistir por muitos anos (BIOTÉCNICA, 2008)².

Além disso, AR pode conduzir a paralisia, espasticidade, fraqueza, desequilíbrio muscular e dor, tornando difícil ou impossível para o paciente mover suas articulações na amplitude de movimento completa. Além de causar dor, espasmo muscular, inflamação e fraqueza, alterando assim a estrutura dos tecidos moles e articulações (HICKS e GERBER, 2002)³.

É importante ressaltar que a diferenciação da AR das outras formas de artrite é realizada através da maneira pela qual a AR afeta as articulações. A AR pode afetar os punhos e outras articulações das mãos, bem como cotovelos, ombros, quadris, pescoço, entretanto não afeta as articulações próximas às unhas. Já a osteoartrite acomete mais freqüentemente as articulações próximas das unhas das mãos. Outra maneira de diferenciar AR de outras artrites, é que ela é simétrica, ou seja, manifesta-se dos dois lados do corpo, simultaneamente, por exemplo, se as articulações da mão esquerda estão edemaciadas, logo, as articulações da mão direita também estarão (ARTHRITIS FOUNDATION, 2000)¹.

Para facilitar o diagnóstico desta doença, o Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*), estabeleceu critérios como histórico de rigidez matinal (com duração mínima de uma hora), artrite em três ou mais áreas articulares, com edema de partes moles ou derrame articular, fator reumatóide sérico, nódulos reumatóides, artrite simétrica, entre outros sintomas que estejam presentes em no mínimo seis semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2002)⁹.

Até o momento não existe um indicador laboratorial que possa diagnosticar a presença de AR. No entanto, a anamnese da sintomatologia juntamente com a presença de alguns indicadores laboratoriais tem contribuído para estabelecer o diagnóstico desta patologia. Alguns testes que têm sido úteis para diagnosticar a AR são: fator reumatóide (FR), anemia, alterações no VSG e proteína C reativa (PCR) (LOUZADA-JUNIOR, SOUZA e TOLEDO, 2007)⁵. Contudo, sabe-se que estes podem apresentar resultados positivos em indivíduos não portadores da doença e resultados negativos em indivíduos portadores da doença. Desta forma este estudo pretende avaliar a presença destes marcadores em indivíduos portadores e não portadores de AR, considerando duas diferentes faixas etárias, a fim de estabelecer se existe uma relação entre a alteração e a frequência destes com a presença da doença e se esta diferença está relacionada à faixa etária em que o paciente se encontra.

Materiais e Métodos:

Primeiramente um projeto foi elaborado e submetido à aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Cruz Alta/RS (Unicruz). Posteriormente à aprovação pelo CEP, registrado sob o número 0018.0.417.000-09.

Foram utilizados resultados laboratoriais de 32 pacientes com AR, avaliando a presença de marcadores de PCR, FR, anemia, alterações no VSG, disponibilizados através dos prontuários por um médico reumatologista da cidade de Passo Fundo/RS.

A princípio, os resultados foram coletados retrospectivamente a partir janeiro de 2007 até maio de 2009, levando em consideração a disponibilidade do número de prontuários que obteve neste intervalo de tempo. Foi realizada concomitantemente uma análise dos mesmos marcadores em um grupo controle composto de 32 indivíduos diagnosticados como negativos para a AR. Estes resultados foram obtidos também através de prontuários médico de pacientes saudáveis sendo que estes constituirão a amostra controle que foi composta por pacientes com as mesmas características (sexo, idade) que a amostra de pacientes com AR. Dividimos os pacientes portadores e não portadores de AR em duas faixas etárias e, considerando a presença ou não de positividade para FR e PCR, a fim de verificarmos qualquer relação existente entre estas variáveis.

Os dados obtidos foram separados em dois grupos: AR negativo (indivíduos não portadores de AR) e os AR positivo (indivíduos portadores de AR) baseado no diagnóstico clínico fornecido pelo médico. Após, os indivíduos foram divididos em duas faixas etárias a fim de verificar a ocorrência de alterações dependentes da idade. A partir disto, analisamos frequência de positividade de PCR e FR dentro do grupo portador e não portador de AR.

Os resultados foram analisados através da utilização do programa estatístico SPSS for Windows. Os dados referentes à frequência dos marcadores (PCR e FR) foram analisados por teste de

qui-quadrado. O restante dos dados foi analisado por teste t não paramétrico. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Resultados:

Tabela 1: Proteína C reativa (PCR) em pacientes portadores e não portadores de AR

Idade	AR negativo	AR positivo
12 – 35	50% PCR+/ 50% PCR -	50% PCR+/ 50% PCR -
36 – 76	34,61% PCR+/ 65,39% PCR -	83,33% PCR+/ 16,67% PCR -

Pode-se observar através da tabela 1 que os pacientes com idade entre 12 a 35 anos, no grupo de AR positivo, 50% dos prontuários identificaram o marcador PCR positivo, e 50 % PCR negativo; a mesma porcentagem foi identificada no grupo AR negativo. No grupo pertencente à faixa etária de 36 a 76 anos, foi identificado 83,33% PCR positivo e 16,67% PCR negativo do grupo AR positivo, já no grupo AR negativo, observamos uma redução significativa na positividade de PCR, com 34,61% PCR positivo e 65,39% PCR negativo. Através destes resultados podemos sugerir que o PCR consiste num indicativo laboratorial confiável de AR, embora não ideal, em pacientes com faixa etária superior a 36 anos.

Tabela 2: Fator reumatóide (FR) em pacientes portadores e não portadores de AR

Idade	AR negativo	AR positivo
12 – 35	50% FR+/ 50% FR -	37,5% FR+/ 62,5% FR -
36 – 76	15,38% FR+/ 84,62% FR -	66,66% FR+/ 33,34% FR -

Com relação ao FR na faixa etária dos 12-35 anos de idade, observamos na tabela 2 que no grupo AR positivo apenas 37,5% dos pacientes apresentou positividade para este marcador, sendo este valor inferior à positividade apresentada pelo grupo AR negativo (50% FR positivo). Entretanto, quando considerado este mesmo parâmetro na faixa etária dos 36 a 76 anos, identificamos que a positividade do FR no grupo AR positivo (66,66% FR positivo) foi significativamente maior ao grupo AR negativo, com apenas 15,38% dos pacientes apresentando FR positivo. Assim como para o caso

da PCR, podemos sugerir que o FR consiste num indicativo laboratorial confiável de AR, embora não ideal, em pacientes com faixa etária inferior a 36 anos.

A seguir baseado na positividade da PCR ou do FR, analisamos o hematócrito (HCT) e a velocidade de hemossedimentação (VSG) dentro das faixas etária propostas neste estudo, a fim de identificar se estes parâmetros apresentam relação de variação entre si.

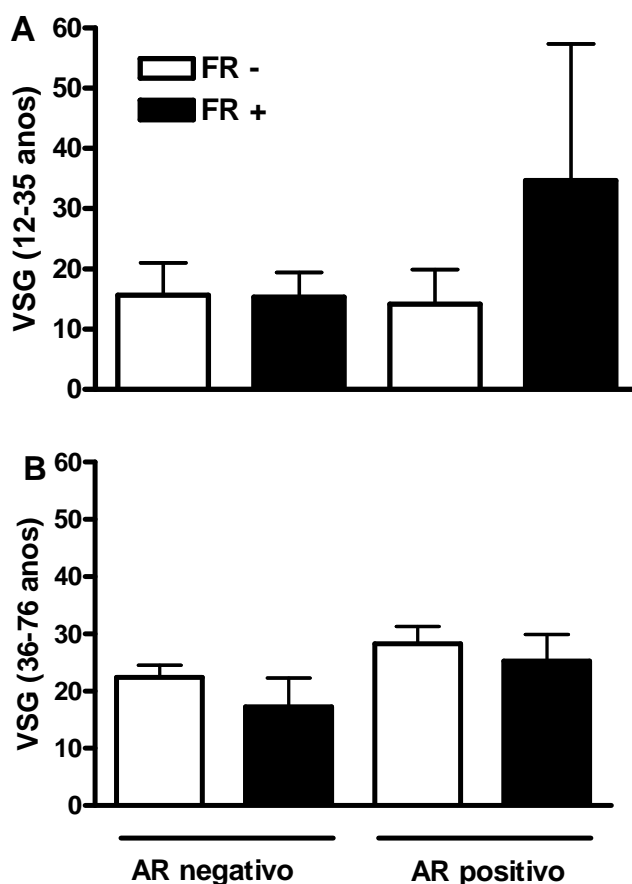


Figura 1: VSG de pacientes portadores e não portadores de AR subdivididos em grupos segundo positividade para FR. (A) pacientes na faixa etária de 12-35 anos de idade; (B) pacientes na faixa etária de 36-76 anos de idade.

Pode-se constatar através da figura 1, que quando analisamos separadamente os pacientes que apresentavam FR positivo daqueles que apresentavam FR negativo dentro de cada grupo, portadores ou não da patologia AR, nenhuma diferença foi observada com relação ao parâmetro hematológico VSG. Também não observamos nenhuma diferença se considerado o parâmetro VSG dividindo os pacientes apenas em portadores ou não de AR (dados não mostrados).

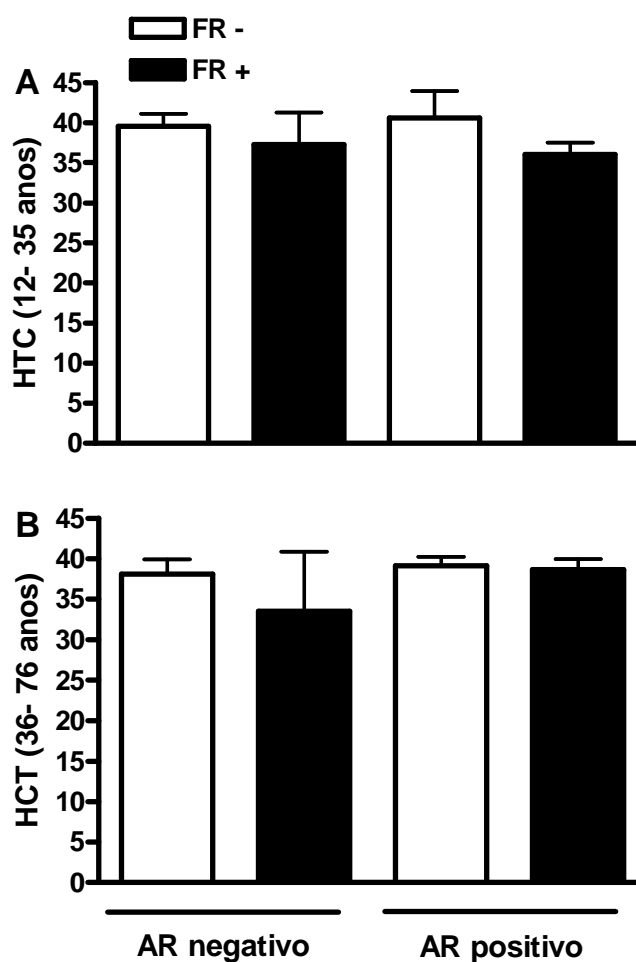


Figura 2: HCT de pacientes portadores e não portadores de AR subdivididos em grupos segundo positividade para FR. (A) pacientes na faixa etária de 12-35 anos de idade; (B) pacientes na faixa etária de 36-76 anos de idade.

Da mesma forma que na análise da VSG, também não observamos alterações estatisticamente significativas no HCT de portadores e não portadores de AR e separados nos grupos quanto à positividade do FR Figura 2. Igualmente, também não observamos nenhuma diferença se considerado o parâmetro HCT dividindo os pacientes apenas em portadores ou não de AR (dados não mostrados).

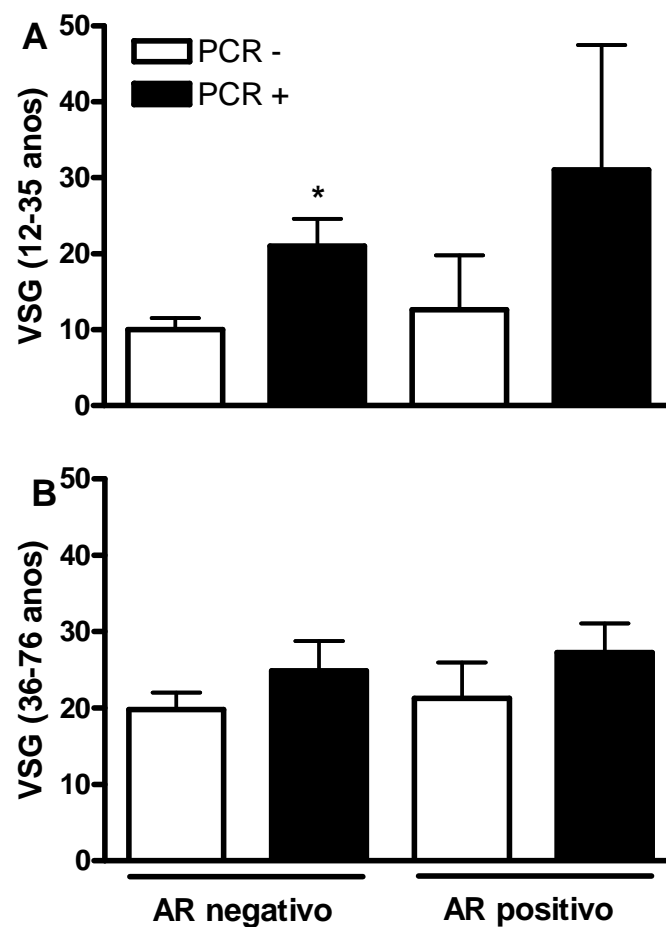


Figura 3: VSG de pacientes portadores e não portadores de AR subdivididos em grupos segundo positividade para PCR. (A) pacientes na faixa etária de 12-35 anos de idade; (B) pacientes na faixa etária de 36-76 anos de idade.

Podemos observar na figura 3A, que quando analisamos separadamente os pacientes que apresentavam PCR positivo daqueles que apresentavam PCR negativo dentro do grupo portador de AR, nenhuma diferença foi observada com relação ao parâmetro hematológico VSG. Contudo, de maneira inesperada encontramos um aumento significativo ($p < 0,05$) nos valores de VSG em pacientes não portadores de AR e com PCR positivo, quando considerados indivíduos na faixa etária dos 12-35 anos de idade. Nenhuma alteração no VSG foi encontrada nos pacientes portadores ou não de AR, quando a faixa etária considerada foi entre 36-76 anos de idade Figura 3B.

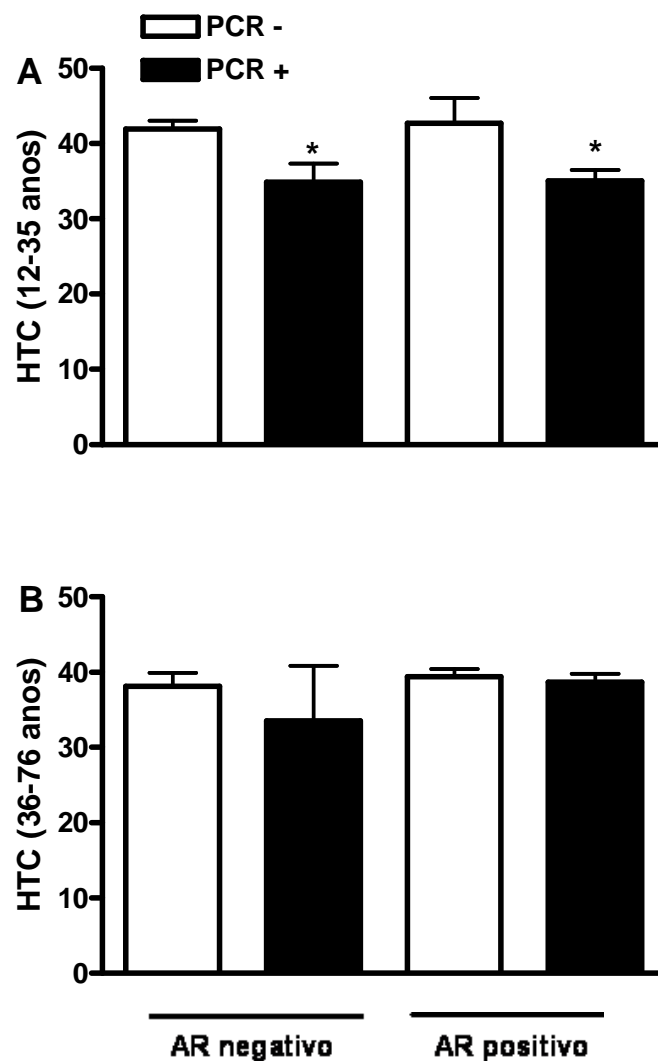


Figura 4: HTC de pacientes portadores e não portadores de AR subdivididos em grupos segundo positividade para PCR. (A) pacientes na faixa etária de 12-35 anos de idade; (B) pacientes na faixa etária de 36-76 anos de idade.

Com relação ao HCT, podemos observar na figura 4A, que quando analisamos separadamente os pacientes que apresentavam PCR positivo daqueles que apresentavam PCR negativo observamos uma redução significativa ($p < 0,05$) no HCT dos pacientes com PCR positivo, na faixa etária dos 12-35 anos de idade. Contudo esta redução não teve relação com a presença ou não da AR. De modo similar ao VSG, nenhuma alteração no HCT foi encontrada nos pacientes portadores ou não de AR, quando a faixa etária considerada foi entre 36-76 anos de idade Figura 4B.

Discussão:

A AR é uma doença habitualmente progressiva, caracterizada por poliartrite erosiva crônica, que pode cursar com diversos graus de incapacitação funcional. Além disso, a AR é uma doença crônica inflamatória e a mais comum das doenças reumáticas auto-imunes. Sua prevalência é de, aproximadamente, 1% da população geral, com acometimento de ambos os sexos e predominância no sexo feminino, mais precisamente na faixa etária dos 30 aos 50 anos (TEIXEIRA et al, 2007)¹⁰.

Por tratar-se de uma enfermidade imuno-inflamatória, a avaliação laboratorial possui grande importância na determinação de sua atividade inflamatória e de seu diagnóstico. Características clínicas como artrite severa em várias articulações, FR positivo, PCR positiva, presença de alterações no HTC e na VSG, são freqüentes em pacientes com AR positivo (HINTERHOLZ e MÜHLEN, 2004)⁴.

Portanto, através deste estudo onde avaliamos a freqüência de marcadores laboratoriais para a AR em indivíduos diagnosticados com a patologia comparando os resultados aos de indivíduos não portadores da patologia, foi possível observar a presença dos seguintes marcadores: a presença de 50% de PCR positivo no grupo AR positivo na faixa etária de 12-35 anos, enquanto que no grupo AR positivo pertencente à faixa etária de 36-76 anos de idade identificamos uma positividade de PCR de 83,33%. Estes dados sugerem que existe um maior índice de positividade para PCR em pacientes com idade superior a 36 anos. Portanto, sendo pouco sugestivo de AR em pacientes com menos de 36 anos.

Com relação ao FR, este é ainda considerado o melhor marcador prognóstico de dano articular na AR, sendo que o isotipo IgM é o de maior potencial preditivo (SANTOS e CUNHA, 2000)⁷. Neste trabalho, observamos também uma maior freqüência de positividade para FR no grupo pertencente à faixa etária dos 36-76 anos de idade enquanto que no grupo com AR pertencente à faixa etária dos 12-35 anos de idade, a positividade para o FR foi de apenas 37,5%. Este dado chama atenção especialmente porque até mesmo o grupo AR negativo, na faixa etária dos 12-35 anos de idade, apresentou um índice de positividade de 50%. Nossos dados concordam com o estudo de Teixeira et al (2007), que demonstrou que o fator reumatóide (FR) é encontrado no sangue de 70 a 80 por cento dos pacientes com artrite reumatóide. Contudo, a partir de nossos dados podemos sugerir que ter o FR não significa necessariamente ter a patologia da AR.

Neste trabalho avaliamos também o VSG e HCT de pacientes portadores ou não de AR e positivos ou não para PCR e FR, a fim de estabelecer uma relação direta entre estes parâmetros para facilitar o diagnóstico clínico laboratorial. O VSG é útil na avaliação da presença de atividade e resposta terapêutica em pacientes com artrite reumatóide, visto que valores de VHS acima de 100 mm/h geralmente indicam doença sistêmica grave, incluindo infecções crônicas, neoplasias e doenças auto-imunes. Esses casos, entretanto, são clinicamente muito exuberantes, não requerendo o VSG para confirmação diagnóstica (SANTOS e CUNHA, 2000)⁷.

Com relação ao VSG em nosso trabalho, observamos um aumento significativo dos valores

no grupo pertencente à faixa etária de 12-35 anos com positividade para PCR. No entanto, este se apresentou aumentado apenas em pacientes que não apresentam AR, sugerindo que o VSG não está relacionado à doença.

Quando o fator analisado foi o HTC, observamos uma redução nos valores de HTC nos pacientes que apresentaram positividade para a PCR. No entanto este efeito apresentou-se restrito ao grupo de faixa etária entre 12-35 anos e apareceu tanto nos indivíduos com AR como naqueles que não possuíam a doença.

Os exames clínicos laboratoriais para artrite reumatóide indicam a presença destes marcadores como FR, PCR, presença de HTC alterados, no entanto, atualmente a presença desses marcadores não quer dizer precisamente a constatação da patologia AR, é necessária uma seqüência de evidências e sinais clínicos para a veracidade da doença (SANTOS e CUNHA, 2000)⁷. Contudo, o auxílio do diagnóstico clínico laboratorial indicativo da patologia torna-se extremamente importante no auxílio diagnóstico. Desta forma, torna-se indispensável o estudo de quais fatores encontram-se alterados de maneira conjunta nesta patologia.

Em nosso estudo, podemos identificar alguns achados importantes, destacando-se o fato de que tanto o FR como a PCR parecem ser mais fidedignos em pacientes com faixa etária entre 36-76 anos de idade. Além disso, observamos, contrário ao que a literatura tem proposto, que o HCT e VSG não parecem ter relação direta com a presença de AR.

Conclusão:

A partir deste trabalho podemos concluir que dentre os parâmetros analisados no estudo, a PCR e o FR parecem ser os indicadores mais confiáveis no diagnóstico de AR, mas somente para a faixa etária dos 36-76 anos de idade. Na faixa etária dos 12-35 anos de idade, não encontramos nenhum parâmetro que possa sugerir fortemente a presença da AR, sendo que tanto pacientes com AR como aqueles sem AR apresentam praticamente os mesmo parâmetros alterados.

Agradecimentos:

Ao Dr. Cezar Paiva , Dr. Milton Luis Rocha e à Universidade de Cruz Alta pelo apoio dedicado à realização deste trabalho.

Referências:

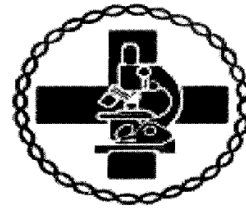
1. ARTHRITIS FOUNDATION. **Artrite Reumatóide**. Tradução: Dra. Rejane Leal Araújo. Arthritis Foundation, 2000.
2. BIOTÉCNICA. Artrite Reumatóide. Informativo Técnico. Biotécnica: Biotecnologia Avançada. Disponível em <http://www.biotecnicaltda.com.br/informes/AtriteReumatoide.pdf> acesso em 15 de setembro de 2008.
3. HICKS, J. E; GERBER, L. H. Reabilitação do Paciente com Artrite e Doenças do Tecido Conjuntivo. In: DELISA, Joel A; GANS, B. M. Tratado de Medicina de Reabilitação. Vol.2, 3º ed. São Paulo: Editora manole, 2002.
4. HINTERHOLZ, Éverton Luís, MÜHLEN, Carlos Alberto Von. **Marcadores sorológicos de diagnóstico, atividade de doença e prognóstico da Artrite Reumatóide**. NewsLab - edição 66 – 2004. Disponível pelo site:

- www.newslab.com.br/newslab/ed_antteriores/66/MARCADORES.pdf Acesso em abril de 2009.
5. LOUZADA-JUNIOR, Paulo.; SOUZA, Branca Dias Batista.; TOLEDO, Roberto Acayaba.; CICONELLI, Rozana Mesquita. **Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil.** Ver. Bras. Reumatol. v. 47, n.2, p. 84-90, mar/abr, 2007. Disponível pelo site: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v47n2/02.pdf>. Acesso em abril de 2009.
 6. SANTONI, Fernanda Censoni; FREITAS, Silvana C. Pereira; OLIVEIRA, Jussara (org). de vida de um Portador de Artrite Reumatóide. Curitiba – PR: Revista de Fisioterapia em Movimento. Jan-mar, n.1 v.20, p.101-108, 2007.
 7. SANTOS, V.M. dos.; CUNHA, S.F. DE C. da.; CUNHA, D.F. da. **Velocidade de sedimentação das hemácias:** utilidade e limitações. Rev. Ass. Med. Brasil 2000. Disponível pelo site: www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3082.pdf. Acesso em abril de 2009.
 8. SILVA, Raíssa G.; VANNUCCI, Andréa B.; LATORRE, Luiz C.; ZERBINI, Cristiano A. F. Artrite reumatóide. **RBM: Revista Brasileira de Medicina.** vol. 60, nº 8, 2003.
 9. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Artrite Reumatóide:** Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002.
 10. TEIXEIRA, Roberto Cordeiro de A.; JÚNIOR, Alexandre Gabriel.; MARTINS, Maria Cristina de Lourdes Conceição.; LOPES, Antonio Carlos.; TUFIK, Sérgio. **Marcadores de Ativação Endotelial e Auto-Anticorpos na Artrite Reumatóide.** Ver. Brás. Reumatol, v. 47, n.6, p. 411-417, nov/dez, 2007. Disponível pelo site: www.scielo.br/pdf/rbr/v47n6/03.pdf. Acesso em abril de 2009.

APÊNDICES



Universidade de Cruz Alta
Curso de Biomedicina



Eu, Dr. Cezar Paiva, brasileiro, casado, residente na cidade de Passo Fundo (RS), autorizo o acadêmico Rigoberto Pasquali do curso de Biomedicina da Universidade de Cruz Alta – UNICRUZ, a utilizar os prontuários de minha Clínica para fim de fazer a análise dos resultados dos exames laboratoriais de pacientes portadores e não portadores de Artrite Reumatóide para a finalização do seu Trabalho de Conclusão de Curso, desde que não os identificando.

Dr. Cezar Paiva



COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

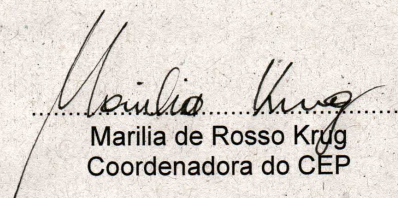


Cruz Alta, 24 de junho de 2009.

Ao Pesquisador(a):
Profª. Drª. Roselei Fachinetto

Curso de Biomedicina / Nesta Instituição

O **COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA** da Universidade de Cruz Alta analisou o Projeto de Pesquisa: **Frequência de marcadores inflamatórios em pacientes portadores de artrite reumatóide**; em reunião ordinária mensal, realizada no dia 03/06/2009. O seu número de **REGISTRO** na CONEP é: **0018.0.417.000-09**. O mesmo foi considerado **APROVADO**. Salientamos que, no prazo de um ano, deve ser encaminhado ao CEP o relatório e/ou a publicação dos resultados do referido projeto. Este prazo vence em junho de 2010.


Marília de Rosso Krug
Coordenadora do CEP



Campus Universitário - UNICRUZ Fone (55) 3321- 1606
Email- comitedeetica@unicruz.edu.br