



GRUPO EDITORIAL
MOREIRA JR

dos das Publicações
pediente
em somos
policidade
tica de Privacidade
CopyRight
oreira Jr Editora
bida a reprodução
em autorização
expressa

[Home](#)

[Busca Avançada](#)

[Normas de Publicação](#)

[Assinaturas](#)

[Fale Conosco](#)
[Contact Us](#)



[Imprimir](#)

Aspectos patogênicos, clínicos e laboratoriais da: **Artrite (doença) reumatoide**

Daniel Brito de Araújo

Médico assistente e ex-residente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.

Leandro Tavares Finotti

Professor de Reumatologia. Ex-residente do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.

William Habib Chahade

Diretor do Serviço de Reumatologia do HSPE-SP FMO.

Numeração de páginas na revista impressa: **85 à 91**

Introdução, conceito e incidência

A primeira descrição histórica da doença reumatoide foi feita no século XVIII por Laudré-Beauvais, o qual a denominou inicialmente de gota astênica primitiva. Porém, acredita-se que não seja uma enfermidade reconhecida apenas em tempos tão recentes já que existem pinturas de épocas mais antigas retratando-a (Viana de Queiroz). Foi, no entanto, o inglês Sir Alfred Baring Garrod quem utilizou pela primeira vez a denominação artrite reumatoide (AR), em 1859, e o francês Jean-Martin Charcot quem estabeleceu o diagnóstico diferencial entre a gota, a febre reumática, a AR e a osteoartrose (Viana de Queiroz, Klareskog).

Podemos considerá-la como sendo uma enfermidade imuneinflamatória crônica e sistêmica, de etiologia desconhecida que, geralmente, acomete preferencialmente as articulações sinoviais, de característica progressiva, comprometendo gravemente a qualidade de vida.

A incidência anual da AR tem sido referida como sendo de 30 casos na população para cada 100.000 indivíduos, afetando todas as raças em qualquer faixa etária. O gênero feminino é mais acometido do que o masculino, em uma proporção de 2 a 3 mulheres para 1 homem. A prevalência da doença é de cerca de 1% em caucasoides, variando de 0,1% (em africanos rurais) a 5% (entre as tribos indígenas norte-americanas Pima e Chippewa).

Seu pico de início está entre os 35 e 55 anos de idade, alcançando uma incidência de 5% entre as mulheres com mais de 60 anos. Acredita-se que esteja ocorrendo um aumento na incidência entre as mulheres.

Considerações etiopatogênicas

A AR é uma doença complexa e ainda não totalmente compreendida, resultando de uma intrincada interação entre predisposição genética, fatores ambientais e diversos mecanismos inflamatórios e imunológicos, os quais agem em paralelo ou sequencialmente na membrana sinovial da articulação acometida.

Estudos genéticos evidenciam uma forte ligação entre a AR e os antígenos HLA-DRb1*0404 e HLA-DRb1*0401 do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II (Choy). Sendo que o alelo HLA-DRb1*0404, o qual é o principal marcador genético de suscetibilidade para AR, encontra-se associado à produção de anticorpos antiproteínas citrulinadas. Estudos em gêmeos estimam que a contribuição de fatores genéticos na AR seja de aproximadamente 50% (MacGregor).

Os fatores ambientais têm sido considerados importantes, embora de mecanismos ainda obscuros. Provavelmente hospedeiros geneticamente suscetíveis iniciem a sinovite poliarticular que, posteriormente, torna-se autoperpetuável. O fator estabelecido de maior risco para o desenvolvimento da AR é o tabagismo (Karlson), estando fortemente associado à presença de FR e/ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP). Outros fatores como sílica, poeira e óleos minerais também foram implicados como fatores de risco (Klareskog). Embora não

comprovado em todos os estudos a terapia de reposição hormonal e o consumo moderado de álcool parecem ser fatores protetores (Klareskog). Também tem sido observada uma forte associação entre o hábito do tabagismo, a presença do HLA-DRb1*0404 e a presença de proteínas citrulinadas.

A interação entre a predisposição genética e fatores ambientais é provavelmente o gatilho responsável pelo início da AR. É possível que o primeiro evento que ocorra na doença reumatoide seja a ativação de linfócitos T Th1 por um ou mais antígenos ainda desconhecidos, que são apresentados à célula T pela célula apresentadora de antígeno (células dendríticas e macrófagos) através da interação entre o receptor de célula T e o MHC (Choy, Klareskog). A ativação das células T conduz a múltiplos efeitos subsequentes, incluindo ativação e proliferação de sinoviócitos e células endoteliais, recrutamento e ativação de outras células inflamatórias circulatórias e da medula óssea, secreção de citocinas e proteases pelos macrófagos e células sinoviais fibroblastos-símiles, além da produção de autoanticorpos (Choy, Houssiau). O fator de necrose tumoral (TNF) α e a interleucina (IL)-1 são as principais citocinas liberadas pelos macrófagos na articulação de pacientes com AR. Essas citocinas induzem por sua vez a síntese e a secreção de IL-6, IL-8, proteases, prostanoídes e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (Choy, Houssiau, Klareskog, Smith).

As células T correspondem a mais de 50% da população celular na membrana sinovial reumatoide, em sua maioria CD4+ com fenótipos de memória, e apenas cerca de 5% são linfócitos B ou plasmócitos. Tudo indica que as células T estimulam as células B com aumento de produção de anticorpos sinoviais (Choy, Klareskog).

Após a ativação de uma célula T inicial, a máxima resposta desta célula depende de duas outras moléculas coestimulatórias: CD40 e CD28, representando o segundo sinal de ativação. O primeiro sinal é representado pela proteína do HLA-classe II (DRb1) interagindo com o receptor de célula T. Moléculas coestimulatórias são encontradas em excesso no tecido reumatoide (Smith).

Após o desencadeamento da resposta imune, antígenos adicionais também reconhecidos pela célula T podem contribuir e intensificar a reação imuneinflamatória. Quatro antígenos com estas ações patogênicas têm sido descritos: colágeno tipo II, antígeno cartilaginoso glicoproteína-39 (gp39), imunoglobulina G e as proteínas citrulinadas – encontradas em vários locais da inflamação reumatoide – que geram anticorpos considerados altamente específicos para a AR (Smith).

O início da inflamação reumatoide e de sua resposta imune parece acontecer na membrana sinovial, é representada pela neovascularização e pelo aparecimento de linfócitos e de leucócitos polimorfonucleares no fluido sinovial, através de migração do intravascular.

A IL-6 estimula a produção de IL-17 que juntas estimulam a liberação de citocinas, a produção de enzimas que destroem a cartilagem e a expressão de moléculas como o receptor ativador do ligante do NF κ B (RANKL). O RANKL está relacionado à destruição óssea na AR, através da ativação dos pré-osteoclastos após ligação ao RANK presente na superfície dessas células, transformando-os em osteoclastos ativos, responsáveis pela absorção óssea e surgimento tanto das erosões ósseas quanto da osteopenia justa-articular, além da maior incidência de osteoporose nesses pacientes (Klareskog).

O TNF α e a IL-1 são consideradas as citocinas-chave na patogênese da AR, ambas apresentando concentrações sérica e sinovial elevadas em pacientes com doença em atividade (Chikanza, Saxne). Além de aumentarem as concentrações de metaloproteinases que levam à destruição

tecidual (Shingu), o TNFa ainda promove inflamação através da indução de outras citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos e estimulação da expressão de moléculas de adesão (Butler, Haworth).

Intensa pesquisa tem sido realizada no sentido de identificar a célula T inicialmente ativada, o que poderia ajudar no conhecimento da estrutura e da natureza do antígeno deflagrador da enfermidade. No entanto, poucos foram os avanços, embora vários tipos de células T, com diferentes proteínas marcadoras em suas superfícies tenham sido evidenciadas, no início da reação inflamatória.

Manifestações clínicas

Manifestações músculo-esqueléticas

Na AR a artrite é de instalação simétrica, remittente, progredindo de forma aditiva da periferia para as articulações proximais. Se não controlada, pode levar a deformidade articular, com limitação articular total naqueles casos resistentes ao tratamento, sendo que a diminuição do espaço articular e erosões foram demonstradas já nos primeiros dois anos de doença em mais de 70% dos pacientes (Lindqvist, Pincus, Van der Hejde DM).

Manifestações sistêmicas

As manifestações extra-articulares da AR incluem esclerite e episclerite, vasculite cutânea, nódulos subcutâneos, amiloidose e serosite, além de manifestações como anemia e fadiga. Porém, com os avanços terapêuticos alcançados o aparecimento destas manifestações extra-articulares vem tornando-se cada vez mais raro (Watts).

O comprometimento ocular mais frequente na AR é a ceratoconjuntivite sicca decorrente da sobreposição de AR com síndrome de Sjögren, além de esclerite e episclerite. A esclerite, ao contrário da episclerite que geralmente segue um curso favorável, apresenta uma evolução mais grave, podendo levar à formação de ulcerações na esclera, um quadro conhecido como escleromalácia perforante (Bettero, Mahoney).

O envolvimento pulmonar secundário à AR é frequente, sendo a terceira causa de óbitos nesses pacientes, após as infecções e os eventos cardiovasculares. É mais frequente naqueles pacientes com doença de duração mais longa, tabagistas, com FR positivo, com erosões ósseas à radiografia, e que apresentem manifestações extra-articulares da doença. As manifestações mais frequentes são a fibrose intersticial com predomínio em bases, a presença de nódulos pulmonares, derrame pleural e, mais raramente, bronquiolite obliterante. Existe ainda o risco de pneumonite de hipersensibilidade secundária as drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs) – o uso de MTX apresenta um risco menor que 5% para o desenvolvimento deste quadro, ocorrendo geralmente no início do tratamento, com melhora com a suspensão da droga e uso de CE. Em relação aos raros casos relacionados ao uso de leflunomida, são considerados fatores de risco lesão pulmonar prévia, uso da dose de ataque, tabagismo, baixo peso e hipoalbuminemia (Metafratz, Gauhar, Habibi).

A síndrome de Felty, caracterizada pela presença em pacientes com AR grave de esplenomegalia e leucopenia, pode apresentar ainda febre, hepatomegalia, trombocitopenia e linfadenopatia (Balint).

Pacientes com AR, quanto comparados com a população saudável, apresentam um maior risco de desenvolver infecções, complicações cardiovasculares, osteoporose e linfoma ao longo do tempo.

Diagnóstico

O diagnóstico da AR, assim como de diversas outras enfermidades reumáticas autoimunes, é construído através da integração de uma constelação de achados clínicos sindrômicos, laboratoriais e de imagem. Não há sintoma, sinal ou exame diagnóstico que isoladamente seja suficientemente específico para o diagnóstico. Dessa forma, seu diagnóstico é, em última análise, essencialmente clínico.

Em 1987 os critérios de classificação da AR foram revisados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Arnett), com base em pacientes com doença de longa evolução (média de 7,7 anos de sintomas). Embora desenvolvidos com o objetivo de padronização de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, na prática oferecem um guia para o diagnóstico, já que descrevem aspectos clássicos da doença. Em suma, caracterizam uma entidade clínica representada por:

1. Poliartrite periférica simétrica: o aspecto clássico mais característico é o de artrite simétrica de ambas as mãos, comprometendo as articulações metacarpo-falangeanas e interfalangeanas proximais, além dos punhos, sendo que o envolvimento aditivo de metatarso-falangeanas aumenta a especificidade. No entanto, diversas outras enfermidades podem ser representadas por poliartrite periférica simétrica, principalmente a artrite psoriásica (APs), além de lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), síndrome de Sjögren (SS), síndrome antissintetase, doença por deposição de pirofosfato de cálcio (DDPC) e, menos caracteristicamente, a esclerose sistêmica (ES).

A apresentação atípica como monoartrite de grande articulação traz maiores dificuldades ao diagnóstico, exigindo análise do líquido sinovial, estudo de imagem e de marcadores sorológicos, sendo que, muitas vezes, apenas com o aparecimento de artrite em pequenas articulações é estabelecido o diagnóstico. A biópsia sinovial, nestes casos, pode ajudar apenas no diagnóstico diferencial com aquelas poucas enfermidades que apresentam uma patologia sinovial típica, sendo que quando a probabilidade de tal situação for baixa, o valor preditivo positivo do procedimento é baixo, devido aos achados histológicos inespecíficos da sinóvia reumatoide.

2. Rigidez matinal prolongada: por períodos de mais de trinta minutos ou uma hora, comum em diversas enfermidades inflamatórias, sendo útil apenas a diferenciação entre patologias inflamatórias e não inflamatórias. Pode ser usada como parâmetro clínico de atividade.

3. Nódulos reumatoides: são encontrados em superfícies extensoras de membros, sobre tendões e superfícies que recebem pressão, sobre articulações e raramente em pavilhão auricular. Localizações viscerais como pulmão e sistema nervoso central foram descritos. São altamente específicos de artrite reumatoide, no entanto, de pouco valor para diagnóstico, visto estarem presentes, classicamente, em cerca de 30% dos casos e normalmente em estágios avançados de doença. São associados com doença agressiva, com positividade para FR e anti CCP, além de manifestações extra-articulares (Tabela 1).

Podem ser confundidos com eritema nodoso (principalmente na Hanseníase com poliartrite), granulomas da granulomatose de Wegener e da síndrome de Churg-Strauss, granuloma anular, nódulos associados à hiperlipidemia e, principalmente, com tofos gotosos. O diferencial com esses últimos pode ser feito de forma não invasiva, através da ultrassonografia (USG), a qual nos casos de tofos gotosos mostra áreas de hiperecogenicidade com sombra acústica posterior, que corresponde à calcificação.

4. Fator reumatoide: sua positividade acrescenta valor diagnóstico, principalmente quando em altos títulos em paciente com quadro clínico compatível, porém tem especificidade limitada e pode estar ausente na doença precoce (Shmerling).

5. Achados radiológicos: a radiografia simples de mãos, punhos e pés são usados rotineiramente para avaliação diagnóstica e monitoramento clínico. Erosões ósseas marginais (inserções cápsulo-sinoviais) e posteriormente centrais (com perda cartilaginosa) são achados que podem ser limitados para o diagnóstico inicial. A avaliação dos tecidos moles (sinóvia e cartilagem) acometidos precocemente e de pequenas erosões iniciais

é melhor realizada por outros métodos de imagem como a USG e RNM. Os achados erosivos e de porose justa-articular não são específicos, sendo encontrados em diversas artropatias inflamatórias. Não há achado de imagem precoce ou tardia que isoladamente seja suficiente para o diagnóstico.

Os critérios de classificação de 1987 apresentam sensibilidade entre 91% e 94% e especificidade de 89% nos pacientes com AR estabelecida, porém na doença de curta duração apresentam baixa sensibilidade, podendo ser preenchidos por diversas outras entidades clínicas, não sendo indicados na detecção de doença inicial (Cush). Uma revisão sistemática sugere que a sensibilidade e especificidade são de 67% e 75%, respectivamente, para prever AR em paciente com poliartrite inicial não específica (Banal). Por isso, apesar desses critérios serem utilizados há muitos anos, eles vêm perdendo sua importância. Isso decorre do fato de que, além de terem baixas sensibilidade e especificidade para doença inicial, critérios como nódulos reumatóides e erosões não estão presentes nos quadros iniciais (Klareskog). Além disso, tivemos ainda o surgimento de novos marcadores humorais como o anti-CCP, que se mostrou mais específico que o FR, tendo uma maior utilidade no diagnóstico inicial da doença (Zendman).

A necessidade de um diagnóstico precoce e o reconhecimento de entidades como a AR precoce (early rheumatoid arthritis (ERA)) e a AR muito precoce (very early rheumatoid arthritis (VERA)) levaram à reavaliação dos critérios classificatórios, sendo que em 2010 novos critérios foram estabelecidos em conjunto entre o ACR e a EULAR (Aletaha).

Tabela 1 - Marcadores de mau prognóstico na artrite reumatoide
1. Idade de início precoce
2. Mais de 20 articulações inflamadas
3. Elevação do ESR e/ou PCR sérico
4. Anemia de doença crônica ou hipoalbuminemia
5. FR positivo (frequentemente em altos títulos) e/ou anti-CCP
6. Radiografias de articulações demonstrando um aparecimento rápido de erosões ósseas ou perda de cartilagem
7. Envolvimento extra-articular (nódulos reumatóides, vasculite reumatoide, doença pulmonar reumatoide, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren).
8. Presença do epítipo compartilhado

Estes novos critérios se destinam principalmente à detecção de pacientes com poliartrite inicial indiferenciada que estão sob maior risco de

evolução com artrite persistente e erosiva de característica reumatoide (Aletaha). Também são válidos para casos de doença erosiva estabelecida compatível com AR e para casos de longa evolução sem atividade que preencham, atualmente ou previamente, estes critérios para classificação. Este modelo é o paradigma atual da construção do diagnóstico de AR, permitindo diagnóstico e início terapêutico precoces com drogas modificadoras de doença (DMARDs). Para cumprimento de seu objetivo principal, são aplicáveis em pacientes que apresentem, no mínimo, uma articulação com sinovite clinicamente detectável e que não possa ser mais bem explicada por outra enfermidade. O envolvimento articular, usado como descritor, relaciona-se à presença de sinovite (podendo ou não ser confirmada por exame de imagem) ou dor à palpação da interlinha articular. As pequenas articulações são representadas pelas interfalangeanas proximais, metacarpo-falangeanas, punhos, segunda a quinta articulações metatarso-falangeanas e interfalangeanas do hálux, enquanto as grandes articulações são ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos. É composto por quatro domínios com pontuações, cuja soma simples em valor maior ou igual a seis do total de dez pontos (6/10), estabelece classificação de AR definitiva (Aletaha).

Além dos critérios classificatórios para artrite inicial, o EULAR publicou uma recomendação de que pacientes com alto índice de suspeição com a presença de um ou mais dos seguintes achados: mais de uma articulação edemaciada, envolvimento de metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas (Squeeze test positivo) ou presença de rigidez matinal maior que 30 minutos sejam encaminhados ao reumatologista dentro de até seis semanas do início dos sintomas (Emery).

Achados laboratoriais

Fator reumatoide

São anticorpos dirigidos contra a porção Fc da imunoglobulina (Ig) G, sendo rotineiramente dosados como classe IgM, porém também encontrados nas classes IgG e IgA. O FR, embora com interesse inicial na AR, é também produzido em uma série de enfermidades reumáticas autoimunes e não reumáticas, sendo que muitas destas patologias comumente apresentam poliartrite simétrica e sintomas constitucionais (Shmerling, Pawlotsky, Clifford). Estudos retrospectivos em amostras de sangue estocadas demonstraram que cerca de 30% dos pacientes que posteriormente desenvolveram AR tinham FR no soro por um ano ou mais antes do diagnóstico (Nielen). Indivíduos saudáveis também podem apresentar FR, normalmente em títulos baixo a moderado, em prevalência que variam de 5% a 25%, sendo mais alta entre pessoas de maior idade (Newkirk, Cammarata, Litwin). Sua utilização na triagem de pacientes com artralgia sem outra manifestação de doença autoimune não deve ser realizada, visto sua baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo, devendo ser solicitado naqueles pacientes com maior possibilidade de ter uma enfermidade associada ao FR, como AR e SS (Shmerling, Symmons). Especificamente na AR, a sensibilidade do FR foi descrita em até 90%, no entanto estudos populacionais encontram números entre 26% e 60% (Lichtenstein, Mikkelsen, Cathcart, Kellgren). Em média 30% dos pacientes com AR são soronegativos para FR, sendo que na doença

inicial pode chegar a mais de 50% (Goldbach-Mansky).

A origem da produção do FR não é completamente compreendida. Tecido linfoide normal apresenta linfócitos B com FR em sua superfície, no entanto sua detecção no soro depende de estimulação antigênica. A IgG modificada poderia ser um indutor da produção de FR na patogenia da AR, sendo essa hipótese suportada por alguns estudos (Das, Newkirk). Além disso, a constatação da produção de FR após infecções pode sugerir ser esta uma resposta anticórpica contra anticorpos que reagem a antígenos microbianos (Fehr). Dessa forma, a coestimulação de linfócitos B com receptores de baixa afinidade para IgG, através de receptores tipo Toll, por DNA/RNA de complexos imunes é uma hipótese elegante da geração do FR (Shlomchik, Rifkin). Ainda que a fisiopatogenia da produção do FR em distúrbios autoimunes não esteja completamente esclarecida, é provável que este desempenhe papel fisiológico na imunidade, como responsável pela ligação e processamento de antígenos em complexos imunes, clearance de imunocomplexos, participação na função de célula apresentadora de antígeno do linfócito B, amplificação de resposta humoral em infecções bacterianas e parasitárias e imunotolerância (Carsons).

Foi descrito por Waaler e Rose, em 1940, sendo que atualmente pode ser detectado por uma variedade de técnicas, como hemaglutinação (Waaler-Rose), aglutinação em partículas de látex, radioimunoensaio, ELISA e nefelometria, não havendo vantagens claras de uma técnica sobre a outra (Wolfe).

O FR também acrescenta valor prognóstico, sendo que pacientes soropositivos para o FR têm doença mais agressiva, erosiva e com manifestações extra-articulares (Combe, van der Heijde, Cats), sendo ainda mais agressiva quando associado a outros fatores, como a presença do HLA-DRb1 (Gough). Ainda existem evidências associando presença de FR da classe IgA, IgG e 7S IgM com doença mais agressiva (van Leeuwen, Coughlan, van Zeben, Eberhardt, Cabral). A presença do FR também é preditora de boa resposta terapêutica nos pacientes que recebem terapia anticélula B (Edwards). A variação dos títulos do FR não servem como marcador de atividade de doença, não sendo dessa forma indicadas dosagens repetidas no curso da doença com esse propósito (Westwood).

Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP)

É um antígeno que reage contra anticorpos anti-CCP que está presente na sinóvia reumatoide, mas não em outros tecidos inflamados. Modelos sintéticos dos peptídeos citrulinados cíclicos foram desenvolvidos e utilizados laboratorialmente em um teste ELISA e denominado anti-CCP, trata-se da evolução do conhecimento dos anticorpos antiqueratina de tecidos epiteliais de mucosa do esôfago de rato e antiperinucleares que reagem contra grânulos querato-hialínicos de células de mucosa bucal humana (Nienhuis, Young). Estudos bioquímicos determinaram que o antígeno de ambos os testes é uma molécula intracelular denominada filagrina (Palosuo) e

especificamente peptídeos cíclicos contendo uma forma pouco usual de aminoácido denominado citrulina. A citrulina é produzida por modificações pós-translacionais da arginina por ação da enzima peptidil arginina deaminase (Schellekens).

Tabela 2 - Enfermidades reumáticas e não reumáticas associadas ao anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (CCP)

Enfermidade	Positividade do anti-CCP
Tuberculose	7%-39%
Lúpus eritematoso sistêmico	15%
Síndrome de Sjögren	14%
Polimiosite / dermatomiosite	23%
Esclerodermia	6%

Dados de meta-análises demonstraram uma sensibilidade do teste em pacientes com AR de 67% e uma especificidade de 95% (Nishimura, Whiting). Estudos de coorte, extraídos dessas meta-análises, analisados em doença de menos de dois anos demonstraram sensibilidade do anti-CCP de segunda geração e do FR praticamente iguais (58% e 56%, respectivamente), mas com uma especificidade muito maior do primeiro (96% versus 86%). Não foi possível determinar se o uso do anti-CCP combinado ao FR traz benefícios maiores que o anti-CCP isolado.

Assim, a primeira grande aplicação do anti-CCP é no diagnóstico da poliartrite inicial, principalmente nos casos de FR negativo, devido sua alta especificidade para AR (Avouac, Whiting), podendo sua presença antecipar em anos a instalação clínica da AR (Aho, Berglin). O anti-CCP também acrescenta valor prognóstico, sendo sua positividade em pacientes com AR inicial preditora de pior progressão radiológica (de Vries-Bouwstra, Meyer), tendo um valor preditivo maior que a positividade do FR (Nishimura, Finckh). Além disso, uma diminuição dos títulos do anti-CCP pode ser observado em pacientes tratados de forma eficaz com DMARDs biológicas e não biológicas, porém em menor escala que o FR (Bobbio-Pallavicini).

Embora com uma elevada especificidade para a AR, o anti-CCP é encontrado em outras enfermidades (Tabela 2). Na tuberculose a

prevalência é variável entre os estudos (Elkayam, Kakumanu, Mori), sendo que os anticorpos reagem também contra resíduos de arginina não modificados, sugerindo que o anti-CCP desses pacientes podem ser independentes do aminoácido citrulina (Kakumanu). Em infecções pelo vírus da hepatite C, ao contrário do FR, o anti-CCP raramente é positivo (Matsui). Em outras enfermidades autoimunes o anti-CCP normalmente possui títulos mais baixos que os encontrados na AR (Matsui). No LES e APs a presença de anti-CCP parece determinar doença articular mais erosiva (Bogliolo, Qing).

Os ensaios de segunda geração melhoraram a sensibilidade do teste original (Nijenhuis, Zendman, Pruijn), porém ainda existem questionamentos sobre a possibilidade do anti-CCP servir como marcador de atividade de doença (Serdaroolu), como também sobre o custo-efetividade entre os as diversas gerações de ensaios atualmente disponíveis (Anjos).

Hemograma

Anemia moderada de doença crônica pode ser encontrada especialmente em períodos de atividade de doença. Caracteristicamente é normocítica/normocrômica, porém pode apresentar microcitose (leve) ou hipocromia e não está ligada à deficiência de ferro (ferritina normal). Sua fisiopatologia não é totalmente compreendida, mas envolve diminuição da meia-vida das hemácias (Katevas), redução da resposta medular à eritropoetina por ação de citocinas (Fuchs) e alteração do transporte extracelular do ferro hepático por aumento dos níveis da hepcidina induzidos pela IL-6 (Hennigan). A detecção de deficiência de ferro pode sugerir perda gastrointestinal por uso de anti-inflamatórios.

Nos períodos de atividade de doença também podem ser observados trombocitose, leucocitose e eosinofilia. Leucocitose também pode ser observada em processos infecciosos intercorrentes. A leucopenia e a trombocitopenia podem ser observados na síndrome de Felty (particularmente neutropenia) ou relacionados aos efeitos de fármacos. Citopenias múltiplas associadas à hemofagocitose em tecido linfóide além da presença de esplenomegalia e febre são encontrados na síndrome hemofagocítica, uma rara complicação da AR.

Linfocitose de células grandes e granulares com achados de esplenomegalia (similar a síndrome de Felty) e demonstração de monoclonalidade do TCR são encontrados em uma forma indolente de leucemia de células T, caracteristicamente associada à AR, denominada síndrome do grande linfócito granular.

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

O aumento da síntese do fibrinogênio (catiônico), como resposta inflamatória de fase aguda, faz com que a força de repulsão eletronegativa entre as hemácias seja diminuída e aumente sua precipitação, elevando a VHS. São úteis como marcador de atividade de doença e seus níveis persistentemente elevados se associam com pior progressão radiológica. No entanto, deve-se ressaltar que é um exame inespecífico,

podendo estar alterada em condições não inflamatórias e elevada na anemia.

Proteína C reativa (PCR)

É produzida pelo fígado como reagente de fase aguda em resposta aos níveis aumentados da IL-6. Apresenta cinética com rápida elevação sérica, não dependendo da concentração da hemoglobina. Assim como a VHS, é útil no monitoramento da AR e como fator prognóstico.

Eletroforese de proteínas

Pode ocorrer aumento da α_2 globulina, como resultado de processo inflamatório e γ -globulina, traduzindo estimulação antigênica de linfócitos B.

Complemento

Pode estar aumentado em fases de intensa atividade inflamatória sistêmica, e raramente diminuído em casos de vasculite reumatoide.

Hepatograma e função renal / urina I

Anormalidades do hepatograma não têm significado bem definido, podendo ser associado com a própria doença (alterações reativas inespecíficas, esteatose, hiperplasia nodular reativa / hipertensão portal), efeitos tóxicos da terapêutica ou hepatite viral. As anormalidades renais costumam relacionar-se mais comumente com toxicidade medicamentosa, porém são possíveis glomerulonefrite mensagial, amiloidose secundária ou infecções.

Fluidos cavitários

A análise do líquido sinovial de articulações ativas na AR é do tipo II (inflamatório), com contagem de leucócitos 2.000 a 50.000 e predomínio de polimorfonucleares. Os níveis de proteínas são aumentados e a glicose pode ser menor que os níveis séricos. Comumente não se encontram cristais e as culturas são negativas. No entanto, já foi descrita a presença de cristais de colesterol em derrames articulares de pacientes com AR de longa data, decorrente de debris celulares e produtos inflamatórios ou, ainda, por fraturas intracapsulares com perda para o espaço sinovial de gordura da medula óssea. Coexistência de cristais (pirofosfato de cálcio e monourato sódico) pode ser vista na prática clínica em casos de AR definidos.

A análise do líquido pleural de derrames reumatoides demonstra um exsudato classicamente caracterizado por níveis de glicose acentuadamente reduzidos (geralmente menor que 25 mg%), por um distúrbio no transporte da glicose pleural e aumentos acentuados da desidrogenase láctica. Complemento consumido e presença do FR podem ser encontrados.

Bibliografia

As referências bibliográficas se encontram com os autores desta 1ª Parte e serão apresentadas no final da publicação.