



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS PASSO FUNDO  
CURSO DE MEDICINA**

**JOSÉ RICARDO CEREZER BENETTI**

**PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

**PASSO FUNDO - RS**

**2021**

**JOSÉ RICARDO CEREZER BENETTI**

**PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação  
apresentado como requisito parcial para a  
obtenção do título de Médico da Universidade  
Federal da Fronteira Sul, campus Passo  
Fundo.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

Coorientador: Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti

Coorientador: Dr. Fábio Batistella

PASSO FUNDO – RS  
2021

## Biblioteca da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Benetti, José Ricardo Cerezer  
PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM  
ARTRITE REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS / José  
Ricardo Cerezer Benetti. -- 2021.  
56 f.

Orientador: Doutor Gustavo Olszanski Acrani .  
Coorientadores: Doutor Amauri Braga Simonetti e Doutor  
Fábio Batistella.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de  
Medicina, Passo Fundo, RS, 2021.

1. PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM  
ARTRITE REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS. I. , Gustavo  
Olszanski Acrani, orient. II. , Amauri Braga Simonetti,  
co-orient. III. Universidade Federal da Fronteira Sul.  
IV. Título.

**JOSÉ RICARDO CEREZER BENETTI**

**PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação  
apresentado como requisito parcial para a  
obtenção do título de Médico da Universidade  
Federal da Fronteira Sul, campus Passo  
Fundo.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi defendido e aprovado pela banca em:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Caroline Rizzi

---

Dr. Matheus Augusto Eisenreich

## RESUMO

O Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo/RS, foi elaborado de acordo com o Manual de Trabalhos Acadêmicos da instituição e com o Regulamento de TCC do Curso. O volume é composto pelo projeto de pesquisa, elaborado no semestre letivo de 2019/2 no Componente Curricular (CCr) de Pesquisa em Saúde, seguido de um relatório de atividades, elaborado no semestre letivo de 2020/1 no Componente Curricular (CCr) de TCC1, e por último um artigo científico, escrito no semestre letivo de 2020/2 no Componente Curricular (CCr) de TCC2. O projeto intitulado “Prevalência de Fator Antinuclear em Pacientes com Artrite Reumatoide e sua Distribuição de Acordo com Características Clínicas e Epidemiológicas”, foi realizado pelo acadêmico José Ricardo Cerezer Benetti, sob orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani, coorientação do Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti e Dr. Fábio Batistella.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Fator antinuclear; Doenças autoimunes.

## **ABSTRACT**

The Undergraduate Final Work (TCC) in Medicine at the Federal University of Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo / RS campus, was prepared in accordance with the institution's Academic Works Manual and the Course's TCC Regulation. The volume consists of the research project, prepared in the 2019/2 academic semester in the Health Research Curriculum Component (CCr), followed by an activity report, prepared in the 2020/1 academic semester in the Curricular Component (CCr) of TCC1, and finally a scientific article, written in the academic semester 2020/2 in the Curricular Component (CCr) of TCC2. The project entitled "Prevalence of Antinuclear Factor in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Distribution According to Clinical and Epidemiological Characteristics", is being carried out by the academic José Ricardo Cerezer Benetti, under the guidance of Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani, coordinated by Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti and Dr. Fábio Batistella.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Antinuclear antibody; Autoimmune diseases.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	10
2.1	PROJETO DE PESQUISA .....	10
2.1.1	Resumo .....	10
2.1.2	Tema .....	10
2.1.3	Problemas .....	10
2.1.4	Hipóteses .....	11
2.1.5	Objetivos .....	11
2.1.5.1	Objetivo geral .....	11
2.1.5.2	Objetivos específicos .....	11
2.1.6	Justificativa .....	12
2.1.7	Referencial teórico .....	13
2.1.8	Metodologia .....	17
2.1.8.1	Tipo de estudo .....	17
2.1.8.2	Local e período de realização .....	17
2.1.8.3	População e amostragem .....	17
2.1.8.4	Critérios de seleção.....	17
2.1.8.5	Logística, variáveis e instrumentos de coleta de dados.....	18
2.1.8.6	Processamento, controle de qualidade e análise dos dados .....	19
2.1.8.7	Aspectos éticos .....	19
2.1.9	Recursos .....	20
2.1.10	Cronograma .....	21
2.1.11	Referências .....	22
2.1.12	Apêndices .....	24
2.2	Relatório de pesquisa.....	30
2.2.1	Apresentação.....	30
2.3.1	Apêndices.....	32
2.4.1	Anexos.....	34
<b>3</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	40
	Referências.....	54

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes ainda não possuem uma causa bem definida, porém existem vários estudos e teorias sobre essas condições. São de causas multifatoriais, envolvendo fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. Normalmente, os linfócitos B e T do organismo conseguem diferenciar os epítomos dos antígenos invasores daqueles que estão presentes nos componentes normais do organismo. No caso da autoimunidade não há essa diferenciação e as células de defesa passam a atacar epítomos próprios do indivíduo. Nos EUA, as doenças autoimunes afetam cerca de 2 a 5% da população (ABBAS, 2012 p.340). São exemplos dessas enfermidades: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR), Síndrome de Sjögren, Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo 1, entre outras.

A AR é uma doença inflamatória crônica que afeta cerca de 1% da população mundial, acometendo mais as mulheres (proporção de 3:1) (DELL; IMBODEN; MILLER, 2014, p.139). Pode iniciar-se em qualquer momento da vida, porém no sexo feminino predomina após a idade reprodutiva e nos homens, entre 6º e 8º década. É uma enfermidade que, inicialmente, afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés. Ela interfere no revestimento dessas articulações, causando um edema doloroso que pode, eventualmente, resultar em erosão óssea e deformidade articular. Existem ainda casos com manifestações extra-articulares (DELL; IMBODEN; MILLER, 2014, p.140). Essa doença possui vários marcadores sorológicos, entre eles está fator antinuclear (FAN), sendo que sua positividade, nos testes, pode oscilar entre 10 a 65%. (BECKHÄUSER et al., 2005). Um estudo mais recente encontrou uma prevalência de 16,9% (JUNIOR et al., 2015). No entanto, esse marcador não é específico para AR, podendo ser encontrado no LES, Síndrome de Sjögren e até mesmo em indivíduos saudáveis, nos quais a positividade pode chegar a 20% (PISETSKY, 2011).

As manifestações clínicas incluem: dor, rigidez e edema nas articulações as quais podem surgir de forma fulminante ou mais lentamente. Inclui-se ainda, de forma sistêmica: fadiga e emagrecimento (GOELDNER et al., 2011). As articulações mais acometidas, no início, são as menores (mãos e pés). Com a

evolução, punhos, joelhos, cotovelos e quadril também serão acometidos. Uma característica marcante da AR é a rigidez matutina, a qual caracteriza-se por muita dor, ao caminhar ou mexer os dedos, pela manhã, pois houve um longo período de repouso. Esse sintoma acaba gerando grandes limitações na vida dos pacientes. Tem-se ainda manifestações extra-articulares, as quais incluem-se: cardíacas, hematológicas, neurológicas, pulmonares, dermatológicas, oculares, mucosas e, cerca de um terço dos pacientes, apresentam nódulos subcutâneos isolados. Essas manifestações ocorrem mais em pacientes soropositivos para o fator reumatoide (DELL; IMBODEN; MILLER, 2014, p.140-150).

Um dos marcadores sorológicos da AR é o fator antinuclear (FAN) ou anticorpos antinucleares (ANAs). Esses anticorpos são uma família bastante vasta e possuem diversos subtipos, entre eles pode-se citar: anti-RO, anti-LA, anti-Sm, anti-RNP; possuem também vários padrões (nuclear homogêneo, nuclear periférico, citoplasmático, entre outros) sendo que cada subtipo e padrão está mais relacionado à determinada doença autoimune, como por exemplo: o subtipo anti-DNA é mais específicos para o LES. Não somente subtipos e padrões, mas também o título (diluição, ou seja, quantidade desses anticorpos presentes no sangue) são um conjunto de fatores importantes para relacioná-los com AR, LES ou até mesmo a Síndrome de Sjögren (AREND; LAWRY, 2014, p.1894-1907).

Por outro lado, a associação entre doenças autoimunes podem ser observadas com frequência em um mesmo indivíduo. Desse modo, a importância de estudar as comorbidades associadas, como por exemplo, a presença de disfunção tireoidiana, a qual está presente em cerca de 20% dos pacientes com Artrite Reumatoide, predominando o hipotireoidismo (MACHADO et al., 2005).

Desse modo, faz-se necessário estudar melhor a relação, não somente entre FAN e AR, mas também identificar as doenças autoimunes mais prevalentes nesses indivíduos. Ademais, relacionar se o padrão do anticorpo e sua diluição sugerem de fato associação com AR.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 PROJETO DE PESQUISA**

#### **2.1.1 Resumo**

Esse estudo tem como finalidade determinar a prevalência de anticorpos antinucleares em pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide, sua distribuição de acordo com características clínicas e epidemiológicas, padrão do anticorpo e titulação do mesmo, bem como, identificar outras doenças autoimunes associadas. Para isso, será realizado um estudo quantitativo, observacional, do tipo transversal, descritivo e analítico no período entre janeiro e dezembro de 2020, no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Será selecionada uma amostra não probabilística, por conveniência, composta por indivíduos maiores de 18 que tenham tido diagnóstico de Artrite Reumatoide. Para a coleta de dados vai ser utilizada uma ficha de transcrição das variáveis envolvidas: idade, sexo, outras doenças autoimunes associadas, internado ou ambulatorial, tipo de tratamento, exames de imagem, presença ou não de nódulos reumatoides, história familiar de Artrite Reumatoide, sintomas apresentados, características clínicas, acometimentos de outros órgãos, resultados do anticorpo antinuclear e outros anticorpos solicitados no momento da avaliação diagnóstica. Espera-se encontrar uma prevalência de anticorpos antinucleares situada entre 15 a 35%, com predominância de hipofunção tireoidiana. Referente ao acometimento nos diferentes gêneros, não há significativa diferença para a presença do anticorpo antinuclear e no caso do padrão, o pontilhado é o mais esperado.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Fator antinuclear; Doenças autoimunes.

#### **2.1.2 Tema**

Prevalência de anticorpos antinucleares em pacientes com Artrite Reumatoide.

#### **2.1.3 Problemas**

Quais as características sociodemográficas e de saúde dos pacientes portadores de Artrite Reumatoide?

Qual a prevalência de anticorpos antinucleares em pacientes com Artrite Reumatoide?

Quais os padrões e valores de titulação dos anticorpos antinucleares mais prevalentes?

Existe relação entre a presença de anticorpos antinucleares e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes?

Quais são as outras doenças autoimunes associadas à Artrite Reumatoide?

#### **2.1.4 Hipóteses**

Dos pacientes com Artrite Reumatoide, espera-se encontrar maioria do sexo feminino, maiores de 45 anos.

Será encontrada uma prevalência de 20% dos pacientes com anticorpos antinucleares positivo nos portadores de Artrite Reumatoide.

Espera-se encontrar um “padrão pontilhado” no exame dos anticorpos antinucleares em 83,3% dos casos, com titulação de anticorpo de 1:160.

Não existe diferença significativa entre a ocorrência de anticorpos antinucleares e as diferentes faixas etárias e gêneros.

Lúpus Eritematoso Sistêmico e disfunções na tireoide, com predominância de hipofunção, tendem a ser mais associadas à Artrite Reumatoide.

#### **2.1.5 Objetivos**

##### **2.1.5.1 Objetivo Geral**

Estimar a prevalência de anticorpos antinucleares em pacientes com Artrite Reumatoide.

##### **2.1.5.2 Objetivos Específicos**

Avaliar as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide.

Verificar o padrão e o título de anticorpos antinucleares mais prevalente

em pacientes com Artrite Reumatoide.

Analisar a distribuição dos anticorpos antinucleares de acordo com características clínicas e sociodemográficas.

Identificar outras doenças autoimunes associadas à Artrite Reumatoide.

### **2.1.6 Justificativa**

Estudos sugerem que pacientes com Artrite Reumatoide (AR) apresentam anticorpos antinucleares (ANAs) positivos, em uma frequência que pode variar de 10 a 65% (BECKHÄUSER et al., 2005). Desse modo, o presente trabalho visa identificar a prevalência desses anticorpos, sua distribuição de acordo com características clínicas e epidemiológicas, padrão do anticorpo e titulação do mesmo, bem como, identificar outras doenças autoimunes associadas, uma vez que elas são encontradas com frequência em um mesmo indivíduo (MACHADO et al., 2005).

Embora seja rotina de muitos médicos solicitar o pedido do exame para detectar ANA em pacientes com suspeita de AR, esse não faz parte do diagnóstico da doença, pois também tem-se a presença de anticorpos antinucleares em outras enfermidades autoimunes, como por exemplo: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e na Síndrome de Sjögren. Somado a isso, cerca de 20% da população saudável pode apresentar positividade para esse anticorpo (PISETSKY, 2011).

Por outro lado, o presente estudo pretende verificar esses dados na população de Passo Fundo, uma vez que, tais aspectos ainda não foram estudados no local. Ademais, por ser o terceiro maior polo em saúde da região sul do Brasil e realizar muitos atendimentos e exames, é importante conhecer sobre as características que estão associadas a pacientes com AR.

Por fim, a identificação da prevalência de ANA na população geral atendida em um hospital terciário, com diagnóstico de AR, pode servir como base para auxiliar a tomada de decisões no momento da investigação dessa enfermidade. Além da divulgação dos resultados para o meio acadêmico e científico, os mesmos serão disponibilizados para o hospital a fim de que possam ser usados de subsídio nas futuras investigações no diagnóstico da doença.

### 2.1.7 Referencial teórico

O sistema imunológico tem a função de realizar a defesa do corpo, por meio da capacidade que possui em diferenciar antígenos estranhos dos elementos próprios presentes nos diferentes tecidos. Existem alguns mecanismos pelos quais o sistema imune adquire a autotolerância, são eles: deleção clonal e supressão funcional de linfócitos B e T autorreativos. Normalmente, as células de defesa conseguem diferenciar os epítomos invasores daqueles normais presentes no organismo. Essa resposta imune depende de um equilíbrio muito sensível que quando rompido pode gerar a autoimunidade. Nesse caso não há diferenciação entre o antígeno invasor e os elementos próprios. Assim sendo, as células de defesa passam a desencadear uma resposta inflamatória contra epítomos inerentes do indivíduo. Essa doença possui causas multifatoriais entre as quais se pode citar: falha nos mecanismos de tolerância, ativação de células autorreativas, reação cruzada, genes mutantes Fas, grande expressão de MHC II e liberação de sítios sequestrados (ABBAS, 2012 p.340-345).

Outras causas de destaques das doenças autoimunes são as hormonais e ambientais. A frequência da autoimunidade é maior em mulheres (proporção de 3:1, podendo chegar até 10:1) (JÚNIOR, 2017). No caso das ambientais destaca-se: infecções, drogas, medicamentos, estresse e dieta. O que acontece, muitas vezes, é uma reação cruzada de anticópos dentro do organismo, como ocorre nas infecções, por exemplo. Nesse caso, o sistema imune age produzindo anticorpos contra os epítomos do agente invasor. No entanto, alguns epítomos desse agente são parecidos com os presentes no corpo do hospedeiro. Desse modo, o anticorpo acaba atacando, não somente o agente invasor, mas também estruturas próprias. (ABBAS, 2012 p.342-347).

As doenças autoimunes afetam parcela significativa da população mundial. São exemplos dessas enfermidades: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatoide (AR), Síndrome de Sjögren, Doença de Graves, Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo 1, entre diversas outras. Essas acabam gerando um grande impacto negativo na qualidade de vida dos seres humanos, como por exemplo, na AR, a qual gera limitações nas atividades diárias devido ao comprometimento articular (BELLAN et al., 2015).

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações do corpo. Tem início na membrana sinovial (membrana que reveste a articulação) e, posteriormente, danifica a cartilagem, cápsula articular e osso. Suas causas não estão bem definidas, porém sabe-se que mutações genéticas contribuem para o aparecimento, principalmente alterações nos genes HLA DRB1, os quais, quando alterados acabam gerando variantes alélicas que codificam epítomos compartilhados. Alguns autores defendem que agentes infecciosos (*Mycoplasma spp*, vírus da Rubéola, Citomegalovírus, *Mycobacterium tuberculosis*) também estão associados as causas de AR, pois acabam gerando uma reação cruzada no organismo (AREND; LAWRY, 2014, p.1894-1898).

As principais manifestações clínicas da AR incluem alguns sinais e sintomas característicos: dor, rigidez e edema nas articulações, sendo que se inicia, geralmente, nas mãos e pés. Com a evolução atinge punhos, joelhos, cotovelos, tornozelo, quadril e até mesmo a mandíbula (BERTOLO et al., 2007). Esses são os locais mais comuns, porém, pode afetar qualquer articulação sinovial do corpo humano. O acometimento das junções entre os ossos gera uma manifestação clássica da doença: a rigidez matutina. Essa se caracteriza por muita dor (duração superior a uma hora) ao caminhar ou mexer os dedos pela manhã, pois houve um longo período de repouso. A dor melhora com o passar do tempo e a movimentação. Outros sintomas podem aparecer, como fadiga e emagrecimento (DELL; IMBODEN; MILLER, 2014, p.139-142).

Os fundamentos diagnósticos incluem: poliartrite simétrica crônica, fator reumatoide sérico, anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e anormalidades radiográficas, como erosões justas articulares e estreitamento dos espaços articulares. No caso dos achados laboratoriais, além do fator reumatoide e anti-CCP, podem ser encontrados anemia, trombocitose, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. Estes dois últimos, quando aumentados, indicam doença em atividade (DELL; IMBODEN; MILLER, 2014, p.139-141).

Essa doença possui diferentes espectros de apresentação, não somente pela diversidade de achados clínicos, mas também no aparecimento de marcadores sorológicos, cujos principais são o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP). O FR foi o primeiro

anticorpo dirigido a AR, podendo ser encontrado entre 50 a 80% dos pacientes. Está associado a uma forma mais grave da doença e, praticamente, todos os pacientes com manifestações extra-articulares possuem esse anticorpo positivo (RABELO et al., 2019). No entanto, não é um marcador específico, podendo ser encontrado no LES, Síndrome de Sjögren e em várias outras infecções. Os anti-CCP estão presentes em cerca de 60 a 70% dos pacientes e sua especificidade situa-se entre 90 a 98% para a AR, sendo que sua presença está relacionada com doença erosiva (AREND; LAWRY, 2014, p.1894-1907).

Por outro lado, existem outros marcadores sorológicos para a AR. Entre eles está o fator antinuclear (FAN) ou anticorpo antinuclear (ANA), que pode ser encontrado em 10 a 65% dos pacientes (BECKHÄUSER, 2005). Outros estudos mais recentes confirmaram que a prevalência do FAN oscila nesse intervalo, variando de 16,9% a 27,5% (JUNIOR et al., 2015; BETTERO; CEBRIAN; SKARE, 2008; SKARE et al., 2011). No entanto, esse marcador, assim como o FR, não é específico para AR, pois é encontrado em pacientes com LES, síndrome de Sjögren e até mesmo em indivíduos saudáveis, nos quais a positividade pode atingir até 20% (PISETSKY et al., 2011).

Esses anticorpos são uma família bastante vasta e possuem diversos subtipos, entre eles pode-se citar: anti-RO, anti-LA, anti-Sm, anti-RNP; possuem também vários padrões (nuclear homogêneo, nuclear periférico, nuclear pontilhado, nucleolar, células em divisão e citoplasmático) sendo que cada subtipo e padrão está mais relacionado à determinada doença autoimune, como por exemplo: o subtipo anti-DNA é mais específico para o LES. Não somente subtipos e padrões, mas também o título (diluição, ou seja, quantidade desses anticorpos presentes no sangue) são um conjunto de fatores importantes para relacioná-los com AR, LES ou até mesmo a Síndrome de Sjögren (AREND; LAWRY, 2014, p.1894-1907).

Outro aspecto a considerar, no caso do FAN, é de ordem mais técnica. Alguns padrões geralmente observados no teste do anticorpo antinuclear não estão associados a doenças autoimunes sistêmicas, especialmente o pontilhado fino simples em títulos baixos (até 1/160) e o pontilhado fino denso (PFD) em qualquer título. Em contrapartida, o encontro de um FAN em título moderado ou alto, com padrão homogêneo, pontilhado grosso, nucleolar ou centromérico, remete a uma maior possibilidade de afecção autoimune

manifesta ou incipiente (MACIEL et al., 2011).

Por tratar-se de uma doença inflamatória, de natureza autoimune, com causas multifatoriais, o tratamento será direcionado, tanto ao processo inflamatório, quanto ao sistema imune do paciente. Os objetivos principais são diminuir as consequências nocivas da AR, como a consequente lesão articular e a incapacitação do indivíduo de realizar suas tarefas cotidianas (BÉRTOLO et al., 2007). O tratamento medicamentoso sofre variações dependendo do estágio e atividade da doença (ALBERS et al., 2001). Inicialmente, para o controle do processo inflamatório, utiliza-se anti-inflamatórios não esteroides (AINES), os quais podem ser associados a doses baixas de glicocorticoides (MORELAND; O'DELL, 2001). No caso da utilização de corticoides por mais de 3 meses, os pacientes devem receber suplementação de cálcio e vitamina D, devido ao elevado risco de osteoporose (BUCKLEY, 2001).

Por outro lado, tem-se ainda as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), as quais devem fazer parte do tratamento dos pacientes portadores de AR (KWOH et al., 2002). Essas drogas são divididas em dois grandes grupos: sintéticos e biológicos. Os medicamentos representantes das DMCD sintéticas são: hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclosporina. Entre essas, o metotrexato é a droga mais tolerada e a mais recomendada para iniciar o tratamento. Possui boa capacidade de alterar o curso da doença e gerar melhoras significativas aos pacientes (COSTA, et al., 2015). No entanto, somente 20 a 40% dos portadores de AR tratados com monoterapia apresentam melhora clínica satisfatória. Desse modo, a associação de outra DMCD, sintética ou biológica, faz-se necessária (COSTA, et al., 2015).

As DMCD biológicas funcionam como uma terapia alvo, agindo especificamente em determinadas etapas do processo, bloqueando os fatores responsáveis por causar o ataque autoimune. Seus principais representantes são: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe. O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico, que atua bloqueando o fator de necrose tumoral (anti- TNF $\alpha$ ). Sua combinação com o metotrexato apresenta uma grande eficácia no tratamento da AR, sendo essa a associação preferencial no caso de falha em monoterapia (COSTA, et al., 2015).

Outro aspecto a ser considerado é a ocorrência de múltiplas doenças

autoimunes em um mesmo indivíduo. Essa é uma observação comum e tal fato pode ser atribuído à influência hormonal e a presença de fatores genéticos facilitadores. A presença de doenças tireoidianas, por exemplo, como no caso de Graves e as tireoidites de Hashimoto em pacientes com doenças reumáticas é uma associação bem descrita. É importante destacar que podem ocorrer similaridades nas manifestações clínicas dessas doenças, o que, às vezes, atrasa o diagnóstico ou dificulta o tratamento, pois ambas podem cursar com artralhas, mialgias, fadiga e distúrbios do sono (MACHADO et al., 2005).

### **2.1.8 Metodologia**

#### **2.1.8.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, do tipo transversal, descritivo e analítico.

#### **2.1.8.2 Local e período de realização**

O estudo será realizado no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, um dos hospitais de ensino conveniados ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, no período compreendido entre o mês de março e dezembro de 2020.

#### **2.1.8.3 População e amostragem**

A população alvo será constituída por indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide atendidos em hospital terciário.

A amostra utilizada será não probabilística selecionada por conveniência composta por pacientes, internados ou ambulatoriais, no HSVP que tiveram diagnóstico de Artrite Reumatoide (CID-10: M05; M05.0; M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M05.9; M06.0; M06.9;), no período de 1 dezembro de 2015 a 31 dezembro de 2018. Estima-se a inclusão de aproximadamente 300 pacientes. (foi incluído o ano de 2019 para a obtenção de um n mais satisfatório).

#### **2.1.8.4 Critérios de Seleção**

Serão utilizados como critérios de inclusão os pacientes internados ou ambulatoriais entre no período de 1 dezembro de 2015 a 31 dezembro de

2018, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que tiveram o diagnóstico de Artrite Reumatoide.

#### 2.1.8.5 Logística, variáveis e instrumentos de coleta de dados

Após aprovação no setor da Coordenação de Ensino e Pesquisa do HSVP, bem como, no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira e, em posse do Termo de Compromisso de Utilização de Dados em Arquivo, será obtida uma relação com todos os pacientes que tiveram diagnóstico de Artrite Reumatoide (CID-10: M05; M05.0; M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M05.9; M06.0; M06.9;) no período proposto, por meio do setor de arquivos do Hospital São Vicente de Paulo.

Com o número do prontuário de todos os indivíduos, será acessado o programa de prontuários eletrônicos do hospital (Tasy) e serão buscados os dados clínicos e laboratoriais de cada paciente. Serão coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, outras doenças autoimunes associadas, paciente internado ou ambulatorial, tipo de tratamento, dados radiológicos, presença ou não de nódulos reumatoides, história familiar de Artrite Reumatoide, sintomas apresentados, características clínicas, acometimentos de outros órgãos (variáveis independentes) assim como, resultados do anticorpo antinuclear e outros anticorpos solicitados no momento da avaliação diagnóstica (variáveis dependentes).

Os dados serão coletados pelo pesquisador, José Ricardo Cerezer Benetti, uma vez por semana, no HSVP ou ambulatório de ensino da Universidade Federal da Fronteira Sul, utilizando-se uma ficha de transcrição de dados (Apêndice A), os quais, posteriormente, serão transcritos para planilha eletrônica.

Pretende-se analisar, por dia, um mínimo de 40 prontuários, sendo que a coleta das informações iniciará em março de 2020, devendo prolongar-se até Julho de 2020. Essa coleta será realizada toda sexta-feira pela tarde (das 13:30 às 17:30 horas). Os dados obtidos vão ser armazenados em planilha eletrônica e analisados no período entre agosto de 2020 a novembro de 2020. Ao final dos quatro meses de coleta terão sido avaliados e analisados cerca de 300 prontuários. Serão realizadas reuniões quinzenais com o orientador e o

coorientador para avaliação do andamento da pesquisa e das informações até então coletadas.

#### 2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados serão digitados duplamente em uma planilha eletrônica e em diferentes dias para evitar os vieses de seleção e de informação incorreta. Os dados serão avaliados estatisticamente através da análise de distribuição de frequências, fazendo a abordagem da prevalência da variável dependente e das proporções das variáveis independentes, por meio do programa PSPP (distribuição livre). Com o objetivo de estudar a associação das variáveis dependentes com as independentes será empregado o Teste de Qui-quadrado, considerando-se o nível de significância estatística de 5%.

#### 2.1.8.7 Aspectos éticos

Este projeto será iniciado somente após aprovação pela Coordenação de ensino do Hospital São Vicente de Paulo e, posteriormente, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (CEP/UFFS), tendo sua execução iniciada apenas após a aprovação das duas instituições.

Quanto aos riscos, sendo os dados coletados de prontuário, existe o risco de identificação dos pacientes. Para minimizar tal risco, os nomes serão substituídos por números. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. Como benefícios, dada a natureza do estudo, não estão previstos benefícios diretos aos participantes, porém pode-se destacar como benefícios indiretos, tanto para a população portadora dessa doença quanto para o meio científico e acadêmico, saber, não só quais outras doenças autoimunes estão mais relacionadas com Artrite Reumatoide, mas também, verificar a prevalência e a importância da detecção de anticorpos antinucleares em pacientes portadores dessa doença.

Diante do exposto, solicita-se a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), justificado pelo fato de ser um estudo retrospectivo de análise de prontuários a ser executado com uma amostra constituída por pacientes sem vínculo ativo com a instituição, somado ao fato de alguns dados de contato, devido a esta natureza, não

estarem disponíveis nos prontuários, dificultando o contato com os mesmos, e, ainda, a possibilidade de pacientes terem vindo a óbito.

Os dados serão usados única e exclusivamente para essa pesquisa, não sendo liberados para consulta externa e estando em conformidade com o Termo de Compromisso para uso de Dados em Arquivo (Apêndice C). Ao fim do estudo, os dados serão mantidos sob custódia da equipe de pesquisa em um armário fechado a chave na sala dos professores, no Bloco A do Campus Passo Fundo, por até cinco anos, sendo posteriormente destruídos. Ao fim do estudo, os resultados serão publicados e disponibilizados para toda a comunidade científica e acadêmica que venha a ter interesse em conhecê-los. Será realizada uma devolutiva ao serviço, através da disponibilização dos dados analisados na forma de relatório, servindo de assistência nas futuras investigações de Artrite Reumatoide.

### 2.1.9 Recursos

Todos os recursos utilizados referentes ao projeto serão de custeio da equipe, não cabendo ao hospital ou à instituição de ensino o financiamento dos mesmos. Para a realização da pesquisa, estão previstos os seguintes recursos:

<b>Material de consumo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor Unitário (R\$)</b>	<b>Valor Total (R\$)</b>
Caneta bic preta	Caixa com 10 unidades	1	6,90	6,90
Lápis	Caixa com 10 unidades	1	8,43	8,43
Borracha	Caixa com 15 unidades	1	9,18	9,18
Impressão colorida frente e verso	Papel A4	1000	0,20	200,00
Régua de plástico	30 cm	5	5,00	20,00
Pranchetas	-	5	3,80	19,00
<b>Total:</b>				<b>263,51</b>

### 2.1.10 Cronograma

Do início ao final do período de execução do projeto, planeja-se seguir rigorosamente o seguinte cronograma de atividades, iniciando em janeiro de 2020 e finalizando em dezembro de 2020.

<b>Período Atividades</b>	Jan. 2020	Fev. 2020	Mar. 2020	Abr. 2020	Mai. 2020	Jun. 2020	Jul. 2020	Ago. 2020	Set. 2020	Out. 2020	Nov. 2020	Dez. 2020
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados			X	X	X	X						
Análise de dados								X	X	X	X	
Redação e divulgação dos resultados									X	X	X	X
Relatórios ao Cômite de Ética em Pesquisa					X							X

### 2.1.11 REFERÊNCIAS

- ABBAS, K. Tolerância imunológica e autoimunidade. *In: IMUNOLOGIA celular e molecular*. [S. l.: s. n.], 2012. cap. 14, p. 319-341.
- ALBERS, JMC. *et al.* Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 60, n. 5, p. 453-458, 2001
- AREND, WP. *et al.* Abordagem do paciente com doença reumatológica. *In: AREND, WP; ARMITAGE, J; CLEMMONS, D; DRAZEN, J. GOLDMAN CECIL MEDICINA*. 24. ed. [S. l.]: Elsevier editora Ltda, 2014. v. 1, cap. 264, p. 1894-1907.
- BECKHÄUSER, AP. *et al.* Positividade de fator antinuclear em pacientes portadores de artrite reumatoide e sua correlação com achados clínicos. **Arquivos Catarinense de Medicina**, v. 34, n. 1, 2005.
- BELLAN, Mattia; PIRISI, Mario; SAINAGHI, Pier Paolo. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.
- BERTOLO, M. *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2007.
- BETTERO, RG; CEBRIAN, RFM; SKARE, TL. Prevalência de manifestações oculares em 198 pacientes com artrite reumatoide: um estudo retrospectivo. **Arq Bras Oftalmol**, v. 71, n. 3, p. 365-9, 2008.
- BUCKLEY, L. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis. Recommendations for nthe treatment and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 2001 update. **Arthritis Rheum**, v. 44, p. 1496-1503, 2001.
- COSTA, JO. *et al.* Infliximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 2, p. 146-158, 2015.
- DELL, R; IMBODEN, JB; MILLER, LD. Artrite reumatoide. *In: IMBODEN, JB; HELLMANN, DB; STONE, JH. Current diagnóstico e tratamento: Reumatologia*. 3. ed. [S. l.]: Artmed, 2014. v. 1, cap. 15, p. 139-150.
- DELLAVANCE, A. *et al.* Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 4, p. 265-75, 2007.
- GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.
- JÚNIOR, TDS. Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas-Minas Gerais-Brasil. 2017.

KWOH, CK. *et al.* American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. **Arthritis Rheum**, v. 46, p. 328-346, 2002.

LAURINDO, LMM. *et al.* Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 435-442, 2004.

MACHADO, FM. *et al.* Estudo da prevalência de disfunção tireoidiana e sua influência no perfil clínico e sorológico da Artrite Reumatoide. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 35, n. 4, 2006.

MACIEL, RMB. *et al.* Para evitar as armadilhas do FAN positivo. **Medicina Diagnóstica**. Disponível em: <[http://www.amaissaude.com.br/medicos/boletim-medico/Documents/boletim\\_saibamais\\_junho2011.pdf](http://www.amaissaude.com.br/medicos/boletim-medico/Documents/boletim_saibamais_junho2011.pdf)>. Acesso em: 7 de out. 2019.

MORELAND, W; O'DELL, JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future?. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 10, p. 2553-2563, 2002.

PISETSKY, S. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg?. **Arthritis research & therapy**. 2011.

RABELO, CJ. *et al.* Artrite Reumatoide e seu diagnóstico através do fator reumatoide. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 2, 2019.

SKARE, TL. *et al.* Alterações de tomografia pulmonar de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêuticas. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 323-37, 2011.

## 2.1.12 Apêndices

## Apêndice A:

## FORMULÁRIO DE TRANSCRIÇÃO DOS DADOS OBTIDOS NO PRONTUÁRIO

<b>Pesquisador:</b>		
<b>Número do Prontuário:</b>		
<b>Data:</b>		
<b>Idade</b>		<b>Ida:</b> _____
<b>Sexo</b>	1( ) Masculino. 2( ) Feminino.	<b>Sex:</b> _____
<b>Internado ou ambulatorial</b>	1( ) Internado. 2( ) Ambulatorial.	<b>Inter:</b> _____
<b>Sintoma apresentado</b>		<b>Sint:</b> _____
<b>Outra doença autoimune</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Presen:</b> _____
<b>Qual doença autoimune</b>	1( ) Hipotireoidismo. 2( ) Hipertireoidismo. 3( ) Lúpus Eritematoso.  4( ) Outra.Qual?	<b>Doen:</b> _____
<b>Histórico Familiar de Artrite Reumatoide</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente. 3( ) Não descrito.	<b>Hist:</b> _____
<b>Resultado exame (Fator antinuclear)</b>	1( ) Positivo.                      2( ) Negativo.	<b>FAN:</b> _____
<b>Qual padrão e título presente no resultado positivo</b>	1- Padrão: 2- Título:	<b>Padr:</b> _____ <b>Título:</b> _____
<b>Anticorpo anti-Sm (Lúpus)</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Anti LES:</b> _____
<b>Anticorpo anti-Ro(Artrite)</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Anti AR:</b> _____
<b>Outros anticorpos</b>	1( ) Sim.      2( ) Não.      3- Qual?	<b>Anti :</b> _____
<b>Características clínicas da doença no momento do diagnóstico</b>		<b>Caract:</b> _____

<b>Tratamento</b>	1( ) Sim. 2( ) Não.	3( ) Qual?	<b>Trat:</b> _____
<b>Exames radiológicos</b>	1( ) Presentes.	2( ) Ausentes.	<b>Exam:</b> _____
<b>Qual alteração apresentada nos exames radiológicos</b>			<b>Alter:</b> _____
<b>Nódulos reumatoides</b>	1( ) Sim. 2( ) Não.		<b>Nódul:</b> _____
<b>Acometimento de outros órgãos</b>	1( ) Sim. 2( ) Não.		<b>Acomet:</b> _____

**Apêndice B****APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE  
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****SOLICITAÇÃO DE DISPENSA**

Esta pesquisa será desenvolvida por José Ricardo Cerezer Benetti, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus de Passo Fundo, sob orientação do Professor Dr. Gustavo Olszanski Acrani e sob coorientação do Professor Dr. Amauri Braga Simonetti, sendo que o objetivo central do estudo é verificar a prevalência de anticorpos antinucleares em pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR) atendidos em um hospital terciário do norte do Rio Grande do Sul.

A importância das informações do hospital se deve ao fato de auxiliar na composição de uma amostra de indivíduos maiores de 18 anos que tenham realizado atendimento no mesmo e que possuam diagnóstico de Artrite Reumatoide com realização do exame para anticorpos antinucleares. Com essas informações, objetiva-se conseguir uma amostra significativa, que forneça resultados estatísticos e que possa servir de suporte para verificar a prevalência desses anticorpos em pacientes com Artrite Reumatoide.

Os dados serão coletados uma vez por semana no HSVP ou ambulatório de ensino da Universidade Federal da Fronteira Sul, toda sexta-feira pela tarde (das 13:30 às 17:30 horas), e as informações serão obtidas por meio do acesso ao prontuário eletrônico (Tasy). Os dados coletados serão referentes a idade, sexo, presença de outras doenças autoimunes, sintomas apresentados, presença de nódulos reumatoides, acometimento de outros órgãos, características clínicas, dados radiológicos, tratamento, história

familiar, resultado do exame para anticorpos antinucleares, seu título e diluição, bem como, outros anticorpos solicitados.

Vão ser utilizados como critérios de inclusão os pacientes, internados ou ambulatoriais, do seguinte período: 1 de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2018, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que tiveram o diagnóstico de Artrite Reumatoide.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas. No entanto, considerando a natureza do estudo, com coleta de dados em sistema de informação, existe risco de identificação dos participantes. Visando minimizar tal risco, o nome de cada participante será substituído por um código numérico nas fichas de coleta e na digitação, assim como, o manuseio das fichas se dará apenas em ambiente privativo e exclusivamente pela equipe de pesquisa. Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido.

Não estão previstos benefícios diretos e imediatos aos participantes, porém pode-se destacar como benefícios indiretos, tanto para a população portadora dessa doença quanto para o meio científico e acadêmico, saber, não só quais outras doenças autoimunes estão mais relacionadas com Artrite Reumatoide, mas também, verificar a prevalência e a importância da detecção de anticorpos antinucleares em pacientes portadores dessa doença.

Ao fim do estudo, os resultados serão publicados e disponibilizados para toda a comunidade científica e acadêmica que venha a ter interesse em conhecê-los, sendo posteriormente armazenados por até 5 anos e, então, destruídos. Será realizada uma devolutiva ao serviço, através da disponibilização dos dados analisados na forma de relatório, servindo de assistência nas futuras investigações de Artrite Reumatoide.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8, solicita-se a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), justificado pelo fato de ser um estudo retrospectivo de análise de prontuários a ser executado com uma amostra constituída por pacientes sem vínculo ativo com a instituição, somado ao fato de alguns dados de contato, devido a esta natureza, não estarem disponíveis nos prontuários, dificultando o contato com o mesmo, e, ainda, a possibilidade de pacientes terem vindo à óbito.

Passo Fundo, 04 de novembro de 2019

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

**Apêndice C**

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

**TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO**

**Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

1. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
2. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
3. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

---

Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani (pesquisador responsável)

---

Prof. Dr. Amauri Braga Simonetti (pesquisador)

---

Dr. Fábio Batistella (pesquisador)

---

Aluno José Ricardo Cerezer Benetti (pesquisador)

Passo Fundo, 04 de novembro de 2019

## 2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

### 2.2.1. Apresentação

O trabalho foi realizado sob orientação do Prof. Dr. Gustavo Olszanski Acrani e dos coorientadores Amauri Braga Simonetti e Dr. Fábio Batistella. Esse trabalho faz parte do projeto guarda-chuva intitulado “Perfil epidemiológico e de assistência de usuários da rede de saúde”, coordenado pela Prof. Dr<sup>a</sup>. Ivana Loraine Lindeman. Desse modo, como já estava aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), disponível no anexo 1, e Comitê de Ética do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), foi solicitado ao setor de arquivos do hospital a lista dos pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR) por meio da Classificação Internacional de Doenças (CID-10: M05; M05.0; M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M05.9; M06.0; M06.9;) em 17 dezembro de 2019, sendo a lista recebida no dia 19 de dezembro de 2019.

A escolha do tema relacionado a anticorpos aconteceu há bastante tempo, quando o orientador havia comentado em aula sobre a presença de anticorpos antinucleares (FAN) em pessoas hígdas, ou seja, mesmo possuindo FAN elas não apresentavam a manifestação clínica de nenhuma doença. Essa informação, na época inicial da faculdade, gerou interesse pelo caso, o que acabou culminando no Trabalho de Conclusão de Curso. É importante destacar que no decorrer da elaboração surgiram outras questões bem interessantes, como a grande frequência de hipotireoidismo em pacientes com Artrite Reumatoide (AR), sendo que esse achado é um dos objetivos da pesquisa.

Inicialmente, a amostra era composta por 612 prontuários referentes ao período de 1 dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2018. Em janeiro de 2020, foi realizado um estudo piloto o qual serviu para verificar a possibilidade da realização do trabalho. Nesse estudo, efetuado na biblioteca do HSVP, foram selecionados 10 prontuários, os quais foram analisados de forma minuciosa com o objetivo de encontrar os dados esperados. Durante essa análise, levantou-se a possibilidade da inclusão de mais uma variável, o tabagismo. Outro ponto de destaque foram os prontuários que pertenciam ao setor de quimioterapia, ou seja, eram pacientes que haviam realizado consulta apenas para aplicar a medicação da AR, sendo que os dados encontrados não eram suficientes para incluí-los no trabalho. Assim, 509 pacientes foram

excluídos. Com o objetivo de avaliar um número amostral mais significativo, foram inclusos os pacientes com diagnóstico de AR atendidos entre 1 de janeiro a 31 dezembro de 2019, totalizando 442 pacientes. Com a realização desse estudo piloto, confirmou-se a existência dos dados que seriam pesquisados e então, em março de 2020 iniciou-se a coleta definitiva.

A ficha de coleta de dados (apêndice A) precisou ser modificada, sendo incluída a variável “tabagismo”, bem como foi retirado a parte de “características clínicas da doença no momento do diagnóstico” e deixado somente os “sintomas apresentados”. Devido as alterações no calendário acadêmico em 2020, decorrentes da pandemia do Coronavírus, o trabalho sofreu alterações em seu cronograma. A coleta de dados será estendida aos meses de setembro, outubro e novembro de 2020. No que se refere à redação e divulgação dos resultados, será prorrogada até os meses de janeiro e fevereiro de 2021.

Todos os dados foram coletados e duplamente digitados para uma planilha eletrônica e posteriormente transcritos para o programa SPSS (distribuição livre), no qual foi realizada a análise das frequências das variáveis independentes e dependente ainda no mês de dezembro de 2020. Após a análise, foi realizada a redação do artigo científico, seguindo os moldes da revista AMRIGS (anexo 2).

## 2.3.1 Apêndices

## Apêndice A:

## FORMULÁRIO DE TRANSCRIÇÃO DOS DADOS OBTIDOS NO PRONTUÁRIO

<b>Pesquisador:</b>		
<b>Número do Prontuário:</b>		
<b>Data:</b>		
<b>Idade</b>		<b>Ida:</b> _____
<b>Sexo</b>	1( ) Masculino. 2( ) Feminino.	<b>Sex:</b> _____
<b>Internado ou ambulatorial</b>	1( ) Internado. 2( ) Ambulatorial.	<b>Inter:</b> _____
<b>Outra doença autoimune</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Presen:</b> _____
<b>Qual doença autoimune</b>	1( ) Hipotireoidismo. 2( ) Hipertireoidismo. 3( ) Lúpus Eritematoso.  4( ) Outra.Qual?	<b>Doen:</b> _____
<b>Histórico Familiar de Artrite Reumatoide</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente. 3( ) Não descrito.	<b>Hist:</b> _____
<b>Resultado exame (Fator antinuclear)</b>	1( ) Positivo.                      2( ) Negativo.	<b>FAN:</b> _____
<b>Qual padrão e título presente no resultado positivo</b>	1- Padrão: 2- Título:	<b>Padr:</b> _____ <b>Título:</b> _____
<b>Anticorpo anti-Sm</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Anti LES:</b> _____
<b>Anticorpo anti-Ro</b>	1( ) Presente.                      2( ) Ausente.	<b>Anti AR:</b> _____
<b>Outros anticorpos</b>	1( ) Sim.      2( ) Não.      3- Qual?	<b>Anti :</b> _____
<b>Sintomas apresentados</b>		<b>Caract:</b> _____
<b>Tratamento</b>	1( ) Sim.                              3( ) Qual? 2( ) Não.	<b>Trat:</b> _____

<b>Exames radiológicos</b>	1( ) Presentes.                      2( ) Ausentes.	<b>Exam:</b> _____
<b>Qual alteração apresentada nos exames radiológicos</b>		<b>Alter:</b> _____
<b>Nódulos reumatoides</b>	1( ) Sim. 2( ) Não.	<b>Nódul:</b> _____
<b>Acometimento de outros órgãos</b>	1( ) Sim. 2( ) Não.	<b>Acomet:</b> _____
<b>Tabagismo</b>	1( ) Sim.                      3( ) Descrito. 2( ) Não.                      4( ) Não descrito.	

## 2.4.1 Anexos

### Anexo 1. Parecer de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa

	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS</b>									
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>										
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>										
<b>Título da Pesquisa:</b> Perfil epidemiológico e de assistência de usuários da Rede de Saúde.										
<b>Pesquisador:</b> Ivana Loraine Lindemann										
<b>Área Temática:</b>										
<b>Versão:</b> 2										
<b>CAAE:</b> 85587916.2.0000.5564										
<b>Instituição Proponente:</b> UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS										
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio										
<b>DADOS DO PARECER</b>										
<b>Número do Parecer:</b> 2.752.284										
<b>Apresentação do Projeto:</b>										
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.										
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>										
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.										
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>										
Já apresentado no parecer nº 2.585.255.										
<b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b>										
A pesquisadora responsável atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP e procedeu as modificações na PB.										
<b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b>										
A pesquisadora responsável atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP e anexou os documentos faltantes.										
<b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b>										
A pesquisadora atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP. Não há impedimentos éticos ao desenvolvimento do estudo.										
<b>Considerações Finais a critério do CEP:</b>										
Prezado (a) Pesquisador(a)										
A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de										
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td><b>Endereço:</b> Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Área Rural</td> <td><b>CEP:</b> 89.815-899</td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> SC</td> <td><b>Município:</b> CHAPECO</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (49)2049-3745</td> <td><b>E-mail:</b> cep.uffs@uffs.edu.br</td> </tr> </table>			<b>Endereço:</b> Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar		<b>Bairro:</b> Área Rural	<b>CEP:</b> 89.815-899	<b>UF:</b> SC	<b>Município:</b> CHAPECO	<b>Telefone:</b> (49)2049-3745	<b>E-mail:</b> cep.uffs@uffs.edu.br
<b>Endereço:</b> Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar										
<b>Bairro:</b> Área Rural	<b>CEP:</b> 89.815-899									
<b>UF:</b> SC	<b>Município:</b> CHAPECO									
<b>Telefone:</b> (49)2049-3745	<b>E-mail:</b> cep.uffs@uffs.edu.br									
Página 01 de 03										



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.752.284

pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou [cep.uffs@uffs.edu.br](mailto:cep.uffs@uffs.edu.br);

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_806790.pdf	20/06/2018 13:59:31		Aceito
Outros	ccmarau.PDF	20/06/2018 13:54:20	Ivana Loraine Lindemann	Aceito

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

**Bairro:** Área Rural

**CEP:** 89.815-899

**UF:** SC

**Município:** CHAPECO

**Telefone:** (49)2049-3745

**E-mail:** [cep.uffs@uffs.edu.br](mailto:cep.uffs@uffs.edu.br)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 2.752.284

Outros	ccpf.pdf	20/06/2018 13:54:01	Ivana Loraine Lindemann	Aceito
Outros	cchc.pdf	20/06/2018 13:53:35	Ivana Loraine Lindemann	Aceito
Outros	cchsvp.pdf	20/06/2018 13:52:44	Ivana Loraine Lindemann	Aceito
Outros	cartapendencia.doc	20/06/2018 13:52:11	Ivana Loraine Lindemann	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_cep2.doc	20/06/2018 13:51:14	Ivana Loraine Lindemann	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.PDF	16/03/2018 14:34:33	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	apendice_III_termo_dados_arquivo.doc	16/03/2018 14:26:04	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	apendice_I_ficha_de_dados.doc	16/03/2018 14:25:48	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito
Outros	Apendice_II_dispenza_TCLE.doc	16/03/2018 14:24:55	GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CHAPECO, 03 de Julho de 2018

Assinado por:

Valéria Silvana Faganello Madureira  
(Coordenador)

**Endereço:** Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar  
**Bairro:** Área Rural **CEP:** 89.815-899  
**UF:** SC **Município:** CHAPECO  
**Telefone:** (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

## **Anexo 2- Normas da Revista AMRIGS**

A revista da AMRIGS (ISSN 0102-2105) aceita para publicação artigos da comunidade científica Nacional e Internacional. Publica regularmente artigos originais de pesquisa clínica e experimental, artigos de revisão sistemática de literatura, metanálises, artigos de opinião, relatos de caso e cartas ao editor. A revista da AMRIGS apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (<http://www.icmje.org>). O número de identificação deverá ser informado no final do resumo.

### **Regras do artigo:**

O artigo pode ser enviado nas seguintes línguas: português, espanhol e inglês (sempre com resumo na língua em que foi escrito). O tamanho do artigo completo não deverá exceder 24 páginas (laudas do Word) para artigos originais e de revisão, 15 páginas para relatos de caso e artigos de opinião e 2 páginas para as cartas ao editor. As margens não precisam ser definidas, pois o sistema SGP as definirá. A seleção baseia-se no princípio da avaliação pelos pares (*peer review*). Os trabalhos são encaminhados aos Editores Associados que selecionarão os relatores de reconhecida competência na temática abordada. Os trabalhos publicados são propriedades da Revista, sendo vedada a reprodução total ou parcial e a tradução para outros idiomas sem a autorização da mesma. Os trabalhos deverão ser acompanhados da Declaração de Transferência dos Direitos Autorais e Declaração de Conflitos de Interesses assinadas pelos autores. Os conceitos emitidos nos trabalhos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

**Conteúdo do artigo:**

**Título do artigo:** em português e inglês, curtos e objetivos; nome dos autores com titulação mais importante de cada um; instituição à qual o trabalho está vinculado; nome, endereço, telefone, e-mail e fax do autor responsável pela correspondência; se o trabalho foi apresentado em congresso, especificar nome do evento, data e cidade; fonte de suporte ou financiamento se houver e se há alguma espécie de conflito de interesses.

**Resumo:** O resumo dos artigos originais deve ser estruturado, isto é, apresentando as seguintes seções: a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Conclusões. O resumo deve ter no máximo de 250 palavras. O resumo dos artigos de revisão não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução com objetivos, síntese dos dados e conclusões. Para relatos de caso o resumo também não deve ser estruturado, porém deve incluir introdução, e o relato resumido e conclusões. Abaixo do resumo, fornecer dois a seis descritores em português e inglês, selecionados da lista de "Descritores em Ciências da Saúde" da BIREME, disponível no site <http://decs.bvs.br>. O Abstract será redigido pelo Tradutor com base no resumo.

**Artigos Originais:** a) Introdução (com objetivo); b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão; e) Conclusões; f) Referências Bibliográficas. As informações contidas em tabelas e figuras não devem ser repetidas no texto. Estudos envolvendo seres humanos e animais devem fazer referência ao número do protocolo de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual está vinculada a pesquisa. Artigos originais são definidos como relatórios de trabalho de pesquisa científica com contribuições significativas e válidas. Os leitores devem extrair de um artigo geral conclusões objetivas que vão ao encontro dos objetivos propostos.

**Referências bibliográficas** - as referências devem ser apresentadas em ordem de aparecimento no texto e identificadas no texto em numerais arábicos entre parênteses. As abreviaturas dos periódicos devem ser baseadas no "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", disponível pelo site <http://www.icmje.org>. Todos os autores deverão ser incluídos quando houver até seis; quando houver sete ou mais, os primeiros seis devem ser listados seguidos de 'et al.' para os subsequentes. Serão

aceitas no máximo 30 referências para artigos originais, 60 para artigos de revisão e 15 para relatos de casos.

### **Exemplos:**

**Periódicos:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Artigo. Abreviaturas do Periódico, ano, volume: página inicial - página final. Ex: Prolla JC, Dietz J, da Costa LA. Geographical differences in esophageal neoplasm mortality in Rio Grande do Sul. Rev Assoc Med Bras. 1993;39(4):217-20.

**Teses:** Sobrenome do Autor e Iniciais. Título da Tese. Cidade, ano, página (Tese de Mestrado ou Doutorado - Nome da Faculdade). Ex: Barros SGS. Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. Tese de doutorado (1992). Porto Alegre, UFRGS.

**Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) e Iniciais. Título do Livro, no da edição. Cidade: Editora; ano. Ex: Corrêa da Silva, LC. Conduas em Pneumologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

**Capítulos de Livros:** Sobrenome do(s) Autor(es) do capítulo e Iniciais. Nome do capítulo. In: Sobrenome do(s) Autor(es) do Livro e Iniciais. Título do Livro. Número da edição. Cidade: Editora; ano, página inicial - página final. Ex: Silveira TR, Krebs S, Vieira SMG. Fibrose Cística. In Gayotto LC e Strauss EO. Hepatologia, 1ª ed. São Paulo: Ed. Rocca; 2000, 353-364.

**Material eletrônico:** Para artigos na íntegra retirados da internet, seguir as regras prévias, acrescentando no final "disponível em: endereço do site" e data do acesso.

**Abreviaturas e Unidades:** a revista reconhece o Sistema Internacional (SI) de unidades. As abreviaturas devem ser usadas apenas para palavras muito frequentes no texto.

**Tabelas e Gráficos:** cada tabela deve ser apresentada com números arábicos, por ordem de aparecimento no texto, em página separada com um título sucinto, porém explicativo, não sublinhando ou desenhando linhas dentro das tabelas. Quando houver tabelas com grande número de dados, preferir os gráficos (em preto e branco). Se houver abreviaturas, providenciar um texto explicativo na borda inferior da tabela ou gráfico.

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

#### Artigo Original

---

## **PREVALÊNCIA DE FATOR ANTINUCLEAR EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS**

### *PREVALENCE OF ANTINUCLEAR FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ITS DISTRIBUTION ACCORDING TO CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS*

José Ricardo Cerezer Benetti<sup>1</sup>, Fábio Batistella<sup>2</sup>, Amauri Braga Simonetti<sup>3</sup>,  
Gustavo Olszanski Acrani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo – RS

<sup>2</sup> Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal de Ciências da Saúde (UFCSPA) e especialista em Reumatologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Docente do curso de medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF)

<sup>3</sup>Farmacêutico, doutor em Imunoparasitologia pela Universidade de Londres. Docente do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo – RS

<sup>4</sup>Doutor em biologia celular e molecular pela Universidade de São Paulo (USP), Brasil. Docente do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo – RS

**Instituição:** Universidade Federal da Fronteira Sul

**Correspondência:** José Ricardo Cerezer Benetti, Rua Marcelino Ramos, 355 (901), Centro, CEP: 99010160, Passo Fundo, RS. Fone: (54) 991122170. Email: josericardobenetti@gmail.com. Os autores desse trabalho não possuem nenhum conflito de interesse.

#### **Resumo:**

**Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, sistêmica e inflamatória, que atinge cerca de 1% da população mundial, sendo altamente incapacitante quando não diagnosticada e tratada precocemente. Por ser

autoimune, possui diversos autoanticorpos relacionados, os quais apresentam diferentes valores diagnósticos e prognósticos. Assim, o objetivo desse trabalho é estimar a prevalência de fator antinuclear (FAN) em pacientes com AR e sua distribuição de acordo com as características clínicas e epidemiológicas. **Métodos:** trata-se de um estudo transversal realizado em um hospital terciário. Foram revisados prontuários de pacientes maiores de 18 anos, atendidos ambulatorialmente ou internados, com diagnóstico de AR, entre 1 de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2019. Foi realizada uma análise descritiva dos dados, com a determinação das frequências e o teste qui-quadrado de Pearson (significância estatística de 5%) para determinar alguma relação entre a presença de FAN e dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes. **Resultados:** entre as 202 pessoas analisadas, 80,2% eram mulheres, com predomínio de idade entre 45 e 75 anos (77,2%). Do total, 42,5% apresentavam o exame para detecção do FAN. Desses, 45,3% eram reagentes, sendo o padrão Nuclear Pontilhado Fino Denso predominante (30,8%). Quanto ao título, o 1/80 foi o mais prevalente, 51,3%. O estudo não encontrou relação entre a presença de FAN e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes. **Conclusão:** existe uma prevalência de 45,3% de FAN em pacientes com AR e não existe relação entre a sua presença e as características clínicas e epidemiológicas.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide; Fator antinuclear; Doenças autoimunes.

#### **Abstract:**

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune, systemic and inflammatory disease, which affects about 1% of the world population, being highly disabling when not diagnosed and treated early. Because it is autoimmune, it has several related autoantibodies, which have different diagnostic and prognostic values. Thus, the objective of this work is to estimate the prevalence of antinuclear factor (ANA) in patients with RA and its distribution according to clinical and epidemiological characteristics. **Methods:** this is a cross-sectional study carried out in a tertiary hospital. Medical records of patients over 18 years of age, seen on an outpatient basis or hospitalized, with a diagnosis of RA, were reviewed between December 1, 2015 and

December 31, 2019. A descriptive analysis of the data was performed, with the determination of frequencies and the chi-Pearson's square (statistical significance of 5%) to determine some relationship between the presence of ANA and clinical and epidemiological data of patients. **Results:** among the 202 people analyzed, 80.2% were women, with a predominance of age between 45 and 75 years (77.2%). Of the total, 42.5% had the exam to detect ANA. Of these, 45.3% were reactive, with the Nuclear Dotted Fine Dense pattern predominating (30.8%). As for the title, 1/80 was the most prevalent, 51.3%. The study found no relationship between the presence of ANA and the clinical and epidemiological characteristics of the patients. **Conclusion:** there is a prevalence of 45.3% of ANA in patients with RA and there is no relationship between its presence and the clinical and epidemiological characteristics.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Antinuclear factor; Autoimmune diseases.

## Introdução

Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, sistêmica e inflamatória, que atinge cerca de 1% da população mundial (1). Tem predomínio no sexo feminino (3:1), com pico de incidência após a idade reprodutiva nas mulheres e entre a sexta e oitava década nos homens (2). Sua etiologia é heterogênea, com fatores ambientais e genéticos já estabelecidos. Entre os fatores genéticos, tem-se uma variação alélica no gene HLA-DRB1 que codifica os epítomos compartilhados (3). Associado a isso, sabe-se que o tabagismo é um fator externo importante, aumentando o risco para o desenvolvimento da AR em 1,5 a 3,5 vezes (4).

Essa doença caracteriza-se por uma poliartrite crônica, simétrica, aditiva, de início insidioso associada à rigidez matinal superior a uma hora. Inicia, habitualmente, em pequenas articulações das mãos, pés e punhos, com progressão para joelhos, cotovelos, tornozelos, podendo ocorrer em qualquer articulação sinovial do corpo (5). Existem ainda as manifestações extra-articulares como: fadiga, nódulos reumatoides, pneumopatias, alterações hematológicas, cardiovasculares, entre outras (1).

Por tratar-se de uma doença autoimune, é comum nos pacientes a presença de diversos autoanticorpos, os quais surgem devido às falhas nos mecanismos de tolerância (6) e provocam reação inflamatória contra a

membrana sinovial articular. O mais específico é o anticorpo anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) o qual pode estar presente em até 70% dos pacientes e possui uma grande especificidade para a AR, em torno de 95% (5). O fator reumatoide (FR), anticorpo IgM anti-fração FC da IgG, foi o primeiro relacionado com a doença, podendo ser encontrado em até 80% dos casos, porém não possui especificidade tão elevada quanto o anterior. Esses dois anticorpos, especialmente em títulos altos, estão associados a pior prognóstico da doença, bem como a manifestações extra-articulares (2,7).

Outro marcador sorológico é o fator antinuclear (FAN) ou anticorpos antinucleares (ANA), os quais facilitam o diagnóstico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes. Na AR a prevalência pode chegar até 45% (8). No entanto, também podem ser encontrados em cerca de 20% dos indivíduos saudáveis (9), sendo que essa porcentagem pode ser alterada dependendo da titulação de triagem (8).

O tratamento deve ser direcionado ao controle da sinovite e à prevenção de lesões articulares, sendo que sua abordagem visa alcançar e manter a remissão ou baixa atividade da doença. Para isso, tem-se os fármacos antirreumáticos modificadores do curso da doença (DMARDs), sintéticos e biológicos, e os anti-inflamatórios (glicocorticoides e AINES). Estes devem ser utilizados como adjuvantes na terapia; aqueles são preconizados em todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de AR, pois são capazes de controlar a evolução da doença. A terapia deve ser iniciada de forma precoce, uma vez que essa doença possui grande potencial destrutivo e incapacitante quando não tratada (10).

Diante do exposto, mesmo o FAN não sendo um marcador específico para a doença em questão, muitas vezes sua detecção é solicitada durante o acompanhamento clínico da doença. Dessa forma, o estudo visa identificar sua prevalência em pacientes com AR atendidos em um hospital terciário no norte do estado do Rio Grande do Sul, bem como avaliar a existência de alguma relação com as características clínicas e epidemiológicas. Dessa forma, com base nos resultados, o estudo pode auxiliar no entendimento da função do exame no contexto da AR.

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, no período compreendido entre o mês de março e dezembro de 2020. Foram revisados prontuários eletrônicos de pacientes maiores de 18 anos, atendidos ambulatorialmente ou internados, no período de 1 de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2019. A amostra não probabilística, selecionada por conveniência, foi composta por todos os pacientes que receberam o diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR) (CID-10: M05; M05.0; M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M05.9; M06.0; M06.9;). Foram excluídos do estudo os prontuários que pertenciam ao setor de quimioterapia, ou seja, pacientes que haviam realizado consulta para aplicar a medicação da AR, sendo que os dados encontrados nos prontuários não eram suficientes para incluí-los no trabalho.

A presença de FAN foi determinada pelo exame - anticorpos antinucleares HEp – 2, considerando reagentes valores maiores ou iguais a titulação de 1/80. Foram coletadas ainda as seguintes variáveis independentes: sociodemográficas (idade, sexo, tabagismo), clínicas (sintomas da doença, nódulos reumatoides e acometimentos de outros órgãos), laboratoriais (fator reumatoide (FR), anti-CCP, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-SM), bem como, tratamento utilizado para AR, outras doenças autoimunes associadas, paciente internado ou ambulatorial e história familiar. Os valores de referência para os exames laboratoriais foram utilizados de acordo com o laboratório do HSVP, sendo definidos como reagentes: FR maior que 30 UI/ml, anti-CCP maior que 4 UI/ml, anti-DNA na titulação superior a 1/20, anti-Ro maior do que 10 U/ml. Os anticorpos anti-La e anti-SM não foram detectados em nenhum dos exames. A determinação de grandes e pequenas articulações segue os critérios classificatórios ACR-EULAR 2010 (11).

Os dados foram transcritos para uma ficha de coleta de dados, duplamente digitados para uma planilha eletrônica e posteriormente transcritos para o programa PSPP (distribuição livre), no qual foi realizada a análise das frequências das variáveis independentes e dependente. Foi realizado também o teste qui-quadrado de Pearson (considerando-se o nível de significância

estatística 5%) para analisar a existência de alguma diferença na distribuição das características (sociodemográficas e clínicas) com a presença do anticorpo FAN. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos da UFFS (Parecer Número 2.752.284).

## Resultados

Durante o período proposto, entre 1 de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2019, 951 pacientes foram atendidos no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) com o diagnóstico de Artrite Reumatoide (AR). Desses, 202 preencheram os critérios e possuíam os dados necessários para serem incluídos no estudo. Dos 202 pacientes, 90,1% foram atendidos ambulatorialmente, 80,2% eram do sexo feminino, com predomínio de idade entre 45 e 75 anos (77,2%). Tabagismo estava descrito em 140 prontuários, sendo que desses, 54,3% eram fumantes (tabela 1).

**Tabela 1** – Características sociodemográficas de pacientes com Artrite Reumatoide. Passo Fundo – RS. 2015 - 2019(n=202).

	n	%
Sexo		
Feminino	162	80,2
Masculino	40	19,8
Idade		
< 45 anos	32	15,9
45-75 anos	156	77,2
>75anos	14	6,9
Tabagismo (n=140)		
Fumantes	76	54,3
Não fumantes	64	45,7

Quanto às características clínicas, os sintomas apresentados foram artralgia, em 100% dos pacientes, sendo as pequenas articulações (74,7%) as mais acometidas em relação às grandes (51%). A rigidez matinal estava descrita em 49,5% dos prontuários, sendo que 56% desses caracterizavam-se por duração maior do que uma hora. Em relação aos sinais inflamatórios articulares, o edema foi o mais prevalente (32,7%). Entre as manifestações extra-articulares, destaque para xerostomia que apareceu em 4% dos pacientes. Nódulos reumatoides foram encontrados em 5,9% e acometimento de outros órgãos em 5,5% dos prontuários (tabela 2).

**Tabela 2-** Características clínicas de pacientes com Artrite Reumatoide. Passo Fundo – RS. 2015 - 2019 (n=202).

	n	%
Artralgia em pequenas articulações		
Sim	151	74,7
Não	51	25,3
Artralgia em grandes articulações		
Sim	103	51,0
Não	99	49,0
Rigidez matinal (n=100)		
> 1 hora	56	56,0
< 1 hora	44	44,0
Cervicalgia		
Sim	5	2,5
Não	197	97,5
Edema articular		
Sim	66	32,7
Não	136	67,3
Rubor articular		
Sim	4	2,0
Não	198	98,0
Calor articular		
Sim	19	9,4
Não	183	90,6
Xerostomia		
Sim	8	4,0
Não	194	96,0
Xeroftalmia		
Sim	5	2,5
Não	197	97,5
Fadiga		
Sim	4	2,0
Não	198	98,0
Nódulos reumatóides		
Sim	12	5,9
Não	190	94,1
Acometimento de outros órgãos		
Sim	11	5,5
Não	191	94,5

Em se tratando do fator antinuclear (FAN), apenas 86 (42,5%) dos 202 pacientes apresentavam o exame para detecção. Desses, 45,3% foram reagentes, sendo a maioria representada pelo padrão Nuclear Pontilhado Fino Denso (30,8%) com título mais prevalente de 1/80, em 51,3% dos casos (tabela 3). Fator reumatoide (FR) foi solicitado em 181 pacientes, sendo 73%

reagentes. O anticorpo anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) foi encontrado em 33 dos 202 pacientes, sendo 69,7% reagentes (tabela 3). Entre os outros anticorpos encontrados, destaque para anti-Ro, o qual dos 15 exames encontrados, 20% deram reagentes (tabela 3).

**Tabela 3** – Exames Anticorpos Antinucleares HEp – 2 (FAN) e outros anticorpos realizados em pacientes com Artrite Reumatoide. Passo Fundo – RS. 2015 – 2019.

	n	%
FAN (n=86)		
Reagente	39	45,3
Não reagente	47	54,7
Padrão (n=39)		
Nuclear pontilhado fino denso	12	30,8
Nuclear pontilhado fino	7	17,9
Nuclear pontilhado quasi-homogêneo	4	10,2
Nuclear pontilhado	7	17,9
Nucleolar	1	2,6
Nuclear homogêneo	4	10,2
Citoplasmático	1	2,6
Citoplasmático pontilhado reticular	1	2,6
Nuclear pontilhado reticulado	1	2,6
Nuclear pontilhado centromérico	1	2,6
Título (n=39)		
1:80	20	51,3
1:160	8	20,5
1:320	6	15,4
1:640	5	12,8
Fator reumatóide (n=181)		
Reagente	132	73,0
Não reagente	49	27,0
Anti-CCP (n=33)		
Reagente	23	69,7
Não reagente	10	30,3
Anti-DNA (n=15)		
Reagente	1	6,7
Não reagente	14	93,3
Anti-Ro (n=15)		
Reagente	3	20,0
Não reagente	12	80,0
Anti-La (n=11)		
Reagente	0	0,0
Não reagente	11	100,0
Anti-SM (n=3)		
Reagente	0	0,0
Não reagente	3	100,0

Outras doenças autoimunes associadas a AR foram encontradas em 23,9% dos casos, predominando o hipotireoidismo (79,1%). A história familiar

para doenças reumáticas estava presente em 41% dos 61 pacientes que tinham a informação no prontuário (tabela 4). Referente ao tratamento, os pacientes estavam em uso de metotrexato (68,8%), leflunomida (15,8%), hidroxicloroquina (8,9%), considerados fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) sintéticos. Referentes aos DMARDs biológicos, adalimumabe (3%), certolizumabe (1,5%) e abatacepte (1%), foram os mais prevalentes. O uso de corticoides (prednisona) foi encontrado em 80,7% dos pacientes.

**Tabela 4** – Características de saúde de pacientes com Artrite Reumatoide. Passo Fundo – RS. 2015 – 2019.

	n	%
Doenças autoimunes		
Presente	48	23,9
Ausente	154	76,1
Quais doenças autoimunes (n=54)*		
Hipotireoidismo	38	70,4
Síndrome de Sjögren	6	11,1
Lúpus	4	7,5
Anemia hemolítica autoimune	1	1,8
Vitiligo	3	5,6
Esclerodermia	1	1,8
Psoríase	1	1,8
História familiar (n=61)		
Presente	25	41,0
Ausente	36	59,0

\* Considerando pacientes com mais de uma doença associada.

Os dados dos 86 pacientes que apresentaram resultados para o exame de detecção de FAN foram utilizados para avaliar a existência de alguma diferença na distribuição das características (sociodemográficas e clínicas) com a presença do anticorpo (FAN reagente). Nesse caso, não foi encontrado significância estatística ( $p > 0,05$ ) (tabela 5). No entanto, foi observada uma maior proporção de indivíduos com FAN reagente entre aqueles que apresentavam FR ( $p=0,004$ ) (tabela 5).

**Tabela 5**- Distribuição dos anticorpos antinucleares de acordo com características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com Artrite Reumatoide. Passo Fundo – RS. 2015 - 2019 (n=86).

Variável	FAN reagente	FAN não reagente	p
Idade			
<45 anos	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,131
>45 anos	28(41,2%)	40 (58,8)	

Sexo			
Feminino	33 (47,1%)	37 (52,9%)	0,485
Masculino	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
Tabagismo (n=63)			
Fumante	15 (48,4%)	16 (51,6%)	0,382
Não fumante	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
Artralgia em pequenas articulações			
Sim	29 (45,3%)	35 (54,7%)	0,991
Não	10 (45,4%)	12 (54,6%)	
Artralgia em grandes articulações			
Sim	20 (39,2%)	31 (60,8%)	0,168
Não	19 (54,3%)	16 (45,7%)	
Rigidez matinal (n=45)			
>1h	8 (40%)	12 (60%)	0,783
<1h	9 (36%)	16 (64%)	
Xerostomia			
Sim	3 (60%)	2 (40%)	0,498
Não	36 (44,4%)	45 (55,6%)	
Xeroftalmia			
Sim	2 (50%)	2 (50%)	0,848
Não	37 (45,1%)	45 (54,9%)	
Doença autoimune			
Sim	10 (50%)	10 (50%)	0,633
Não	29 (44%)	37 (56%)	
Fator reumatoide (n=84)			
Reagente	33 (56,9%)	25 (43,1%)	0,004
Não reagente	6 (23,1%)	20 (76,9%)	

## Discussão

No presente estudo foi observada uma maior prevalência de Artrite Reumatoide (AR) em mulheres (80,2%), assim como demonstrado em outros trabalhos (12,13), já que as doenças autoimunes, na maior parte dos casos, acontecem mais no sexo feminino, sendo que um dos fatores influenciadores são os hormônios sexuais (14). A maioria dos pacientes (84,1%) tinham idade igual ou superior a 45 anos, resultado semelhante ao observado por Gomes *et al* (13). No caso do tabagismo, 54,3% eram fumantes, sendo um valor superior à prevalência da população brasileira em geral, a qual foi estimada em 9.8% (15), dado importante, pois esse é um fator ambiental para o surgimento da doença (16), uma vez que atua na citrulinação de proteínas, levando ao surgimento de um neoepítipo capaz de produzir autorreatividade (4).

Entre os sintomas apresentados pelos pacientes, todos relatavam ter

artralgia, com predomínio das pequenas articulações (74,7%), em relação às grandes (51%), semelhante ao descrito por Bronze (17), o qual versa que as pequenas articulações das mãos e dos pés são as mais afetadas pela doença. Cervicalgia foi encontrada em 2,5% dos pacientes. Referente à rigidez matinal, 56% foram caracterizados com duração superior a uma hora, sendo essa descrição bem característica da AR. Isso acontece devido à inflamação das articulações, tendões e bursas (5,17), o que gera uma dificuldade e dor nos movimentos após um período de repouso, com alívio a movimentação (5). Dos sinais e sintomas de sinovite, evidenciou-se: dor (100%), edema (32,7%), calor articular (9,4%) e rubor (2%), sendo essas partes da queixa clínica dos pacientes, uma vez que AR é uma doença inflamatória (5). Entre as manifestações extra-articulares, nódulos reumatoides tiveram uma prevalência de 5,9%, valor próximo ao encontrado por Zarpellon *et al* (18).

Anticorpos antinucleares (FAN) foram encontrados em 45,3% dos pacientes com AR, estando um pouco acima de outros trabalhos, os quais verificaram um intervalo variando de 18,3% a 34,9% (12,19). No entanto, em um artigo de revisão recente, Bloch (8), postulou que a prevalência ficaria em torno de até 45%. O padrão mais encontrado foi o Nuclear Pontilhado Fino Denso (NPDF), em 30,8%, seguido do Nuclear Pontilhado Fino (NPF) e Nuclear Pontilhado (NP), ambos com 17,9%. Demais padrões apareceram em 33,4% dos casos. Em estudo semelhante, Beckhäuser *et al* (20), encontraram a maioria sendo padrão NP (83,3%).

É relevante determinar o tipo de padrão, uma vez que alguns estão mais associados a determinadas doenças, como por exemplo: o padrão NP associado às doenças mistas do tecido conjuntivo, e os padrões homogêneo, pontilhado ou nucleolares, associados ao LES. No entanto, os padrões não são específicos, e sua positividade leva a testes adicionais, chamados testes de fase sólida, para detectar qual autoanticorpo (anti-DNA, anti-RO, entre outros) está sendo responsável pela coloração em questão (8). Por outro lado, existem alguns padrões, como o NPDF que é muito encontrado em indivíduos saudáveis, e não há um padrão mais relacionado à AR (21).

Os títulos observados nos resultados reagentes de FAN variaram de 1/80 até 1/640, sendo o 1/80 o mais prevalente (51,3%), seguido de 1/160, presente em 20,5% dos casos. Esse componente é de suma importância, pois

em diluições menores há maior ocorrência de FAN na população saudável, podendo chegar até 32% na titulação de 1/40 (8). Dos autoanticorpos solicitados para determinar os responsáveis pelo padrão de coloração microscópico (anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-SM), apenas anti-Ro e anti-DNA tiveram resultados reagentes na amostra. Anti-Ro teve reatividade em 20% (3 pacientes, sendo que 1 apresentava síndrome de Sjögren associada) dos casos e anti-DNA em 6,7% (1 paciente que tinha diagnóstico de LES). Este autoanticorpo é mais frequente no LES, o qual pode estar presente em até 70% dos casos e possui alta especificidade, podendo chegar a 99% (4,22); aquele pode ser encontrado em até 15% dos pacientes com AR, porém não é específico (8).

No presente estudo não foi observada diferença na distribuição das características sociodemográficas e clínicas em relação à presença de anticorpos antinucleares (FAN reagente), sugerindo que, aparentemente, não há associação entre positividade desse teste e características como idade, sexo e tabagismo. Em outro estudo, Beckhäuser *et al* (20), também não encontraram associação entre FAN, sexo e idade dos pacientes. No caso das manifestações clínicas, articulares e extra-articulares, também não foi encontrada significância estatística. No entanto, Beckhäuser *et al* (20), notaram que havia associação entre FAN e nódulos reumatóides, o que não foi encontrado neste trabalho.

Entre os outros testes solicitados, fator reumatoide (FR) foi detectado em 73% dos casos e os anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) em 69,7% dos pacientes que realizaram o exame. Outros trabalhos, (12,23) encontraram dados semelhantes, com valores oscilando entre 59,6% e 70% para FR. Outros autores relataram 66,1% para anti-CCP (24). Esses dois tipos de anticorpos são de grande valia, pois quando presentes estão relacionados ao pior prognóstico e às manifestações extra-articulares, sendo o anti-CCP o autoanticorpo mais específico para a AR, uma vez que sua especificidade fica em torno de 95% (5).

Outras doenças autoimunes associadas foram encontradas em 23,9% dos pacientes com AR. Entre essas, hipotireoidismo foi a mais prevalente, representando 79,1% dos pacientes que apresentavam uma segunda doença (18,8% do total da amostra). Outro trabalho realizado por MACHADO *et al* (25)

encontrou 17,1% e Shiroky *et al* (26), demonstraram uma associação três vezes maior entre doenças da tireoide e mulheres adultas com diagnóstico de AR. A associação entre essas doenças acontece em uma pessoa devido a um componente genético envolvido, sendo a associação do HLA-DR2 e DR4, uma descrita por alguns autores (27). Da história familiar, 41% dos pacientes relataram ter alguém na família com doença reumatológica, semelhante ao encontrado por Gomes *et al* (13) (42,9%). Isso reforça a necessidade de investigar o histórico familiar para auxiliar no diagnóstico, pois se estima que até 60% dos casos de AR tenham influência hereditária (28).

Entre os medicamentos, os mais usados entre os fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) foram: metotrexato 68,8%, entre os sintéticos e adalimumabe 3%, entre os biológicos. O uso de corticoides (prednisona) foi encontrado em 80,7% dos pacientes, dados semelhantes aos encontrados por Goes *et al* (12). O tratamento visa prevenir e controlar a inflamação articular, melhorar a capacidade funcional, combater a dor, visando controlar a progressão da doença e buscar sua remissão (29). Deve ser instituído o mais breve possível, uma vez que a AR possui um alto grau de incapacitação quando não tratada. Os medicamentos mais recentes são os DMARDs biológicos, os quais são compostos proteicos desenvolvidos por bioengenharia, porém não são a primeira linha no tratamento. Seu alto custo, somado a uma boa resposta aos tratamentos iniciais e as preocupações dos efeitos tóxicos no longo prazo podem explicar o baixo uso, apesar de eficácia comprovada (2).

Por tratar-se de um estudo com análise de prontuários (dados secundários), algumas limitações são encontradas, uma vez que as informações contidas tiveram diferentes examinadores dos pacientes e foram descritas conforme suas próprias análises, podendo servir como viés. Somado a isso, muitos prontuários estavam incompletos para os dados que foram analisados, o que acaba contribuindo para alguns resultados discordantes quando comparados a outros estudos.

## **Conclusão**

A AR é uma doença autoimune, sistêmica, de caráter inflamatório com alto grau de incapacitação quando não tratada. Possui uma clínica clássica

cursando com uma poliartrite, simétrica, crônica, aditiva, acometendo, inicialmente, as pequenas articulações de mãos, pés e punhos, porém pode envolver qualquer articulação sinovial. Sua prevalência é maior em mulheres no final da idade reprodutiva, sendo o tabagismo um fator de risco importante.

A prevalência de FAN foi de 45,3%, sendo o padrão Nuclear Pontilhado Fino Denso e o título de 1/80 os mais prevalentes. Não foi observada diferença na distribuição de pacientes com teste reagente de FAN de acordo com as características clínicas e epidemiológicas dos mesmos. Entre as outras doenças autoimunes associadas a AR, o hipotireoidismo foi a mais prevalente.

Diante do exposto, pode-se inferir que a solicitação para detecção do FAN depende da análise médica e das condições clínicas do paciente, sendo que em indivíduos com alta suspeição de AR ou com a doença estabelecida, não há uma vantagem na solicitação do exame, uma vez que não fornece informações adicionais relevantes.

**Referências:**

- 1- Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012; 52(5):686-694.
- 2- Dell R, Imboden JB, Miller LD. Artrite reumatoide. *In: IMBODEN, JB; HELLMANN, DB; STONE, JH. Current diagnóstico e tratamento: Reumatologia.* 3. ed. [S. l.]: Artmed, 2014, 139-150.
- 3- Martins AES, Santos W. Aspectos imunogenéticos da Artrite Reumatoide: Uma revisão da literatura. *Journal of Medicine and Health Promotion.* 2018;3(2):1000-1004.
- 4- Shah A, Clair E. Artrite reumatoide. *In: KASPER, Dennis L. Medicina interna de Harrison.* 19 ed. Porto Alegre: Ed. AMGH, 2017, 2136-2149.
- 5- Mota LMHD, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, Pinheiro GDRC. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.* 2013;53(2):141-157.
- 6- Silva GPD, Franzão MDF, Caprioli JC. Fator Antinuclear (FAN): uma análise de prevalência e da correlação de padrões de imunofluorescência e autoanticorpos específicos. 2018. Disponível em: <<http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/2346>>. Acesso em: 15 de jan. 2021.
- 7- Bonifacio AF, Alunno A, La Paglia GMC, Valentin E, Leone MC, Bartoloni E et al. Novel autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2019; 71(1):1-12.
- 8- Bloch D. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. Up toDate. 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/measurement-and-clinical-significance-of-antinuclear-antibodies?search=diseases%20associated%20with%20positive%20ana&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/measurement-and-clinical-significance-of-antinuclear-antibodies?search=diseases%20associated%20with%20positive%20ana&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 19 de dez. 2020.
- 9- Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg?. *Arthritis Res Ther.* 2011; 1-2.
- 10- Larry MW, Cannella A, RhMSUS. General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/general-principles-and-overview-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=treatment%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3651691967](https://www.uptodate.com/contents/general-principles-and-overview-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=treatment%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3651691967)>. Acesso em: 20 de dez. 2020.
- 11- Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against

Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(9):1589-1595.

12- Goes ACJ, Reis LAB, Silva MBG, Kahlow BS, Skare TL. Artrite reumatoide e qualidade do sono. *Rev. Bras. Reumatol*. 2017;57(4):294-298.

13- Gomes RKS, Albers AC, Salussoglia AIP, Bazzan AM, Schreiner LC, Vieira MO et al. Prevalência de doença isquêmica cardíaca e fatores associados em pacientes com artrite reumatoide no Sul do Brasil. *Rev. Bras. Reumatol*. 2017;57(5):412-418.

14- Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2015; 125(6):2187-2193.

15- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – VIGITEL-. 2019. Disponível em: <[http://www.crn1.org.br/vigitel-2019/#:~:text=Dados%20do%20estudo%20Vigitel%20\(Vigil%C3%A2ncia,um%20per%C3%ADodo%20de%2013%20anos.](http://www.crn1.org.br/vigitel-2019/#:~:text=Dados%20do%20estudo%20Vigitel%20(Vigil%C3%A2ncia,um%20per%C3%ADodo%20de%2013%20anos.)> Acesso em: 28 de dez. 2020.

16- Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyey T, Koch AE. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2009; 1, 44.

17- Bronze SMT. Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide no século XXI. Tese de Doutorado (2019). Lisboa, Universidade de Lisboa.

18- Zarpellon RSM, Dias MM, Skare TL. Perfil nutricional na artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol*. 2014; 54(1):68-72.

19- Bettero RG, Cebrian RFM, Skare TL. Prevalência de manifestações oculares em 198 pacientes com artrite reumatoide: um estudo retrospectivo. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):365-369.

20- Beckhäuser AP, de Almeida Aguiar B, Marchioro JCV, Gonçalves TD, Skare TL. Positividade de fator anti nuclear em pacientes portadores de artrite reumatóide e sua correlação com achados clínicos. *Arq. Catarin. Med*. 2005; 34(1).

21- Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. *Rev. Bras. Reumatol*. 2007;47(4):265-275.

22- Haugbro K, Nossent JC, Winkler T, Figenschau Y, Rekvig OP. Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(4): 386-394.

23- Goeldner I, Skare TL, Reason IT, Utiyama SRDR. Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2011;47(5):495-503.

24- Porto LSS, Júnior WCT, da Silva Costa DA, Lanna CCD, Kakehasi AM. O anti-CCP não é um marcador de gravidade da artrite reumatoide estabelecida: um estudo de ressonância magnética. *Rev. Bras. Reumatol.* 2017;57(1):15-22.

25- Machado FM, Furlan MP, Rosa RG, Stoeberl R, Skare TL. Estudo da prevalência de disfunção tireoidiana e sua influência no perfil clínico e sorológico da Artrite Reumatoide. *Arq. Catarin. Med.* 2006;35(4):70-73.

26- Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1993;52(6):454-456.

27- Robazzi TCMV, Adan FF. Ocorrência de doenças autoimunes tireoidianas em pacientes com doenças reumáticas. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012;52(3):423-430.

28- Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016;56(2):171-177.

29- Persinoti GF. Auxílio ao diagnóstico de artrite reumatoide através de técnicas de inteligência artificial. Tese de Doutorado (2009). São Paulo, USP.