

## ARTIGO ORIGINAL

# *Positividade do fator antinuclear em pacientes portadores de artrite reumatóide e sua correlação com achados clínicos*

Ana Paula Beckhäuser<sup>2</sup>; Brenda de Almeida Aguiar<sup>3</sup>; Josiane Chiesorin Vaine Marchioro<sup>4</sup>; Tatiana Denck Gonçalves<sup>5</sup>; Thelma Larocca Skare<sup>6</sup>.

### Resumo

**Introdução:** A artrite reumatóide possui diferentes espectros de apresentação, não somente pela diversidade de achados clínicos, mas também no aparecimento de marcadores sorológicos. Dentre estes está o fator antinuclear, que pode ser encontrado em 10 a 65% dos pacientes. Alguns autores acreditam que a presença do fator antinuclear esteja associada a pior prognóstico, mas esta afirmação não é de consenso na literatura.

**Objetivos:** Verificar a prevalência de fator antinuclear positivo em portadores de artrite reumatóide e estudar a sua correlação com elementos clínicos.

**Material e Métodos:** Foram estudados 113 pacientes portadores de artrite reumatóide quanto à idade do diagnóstico, sexo, presença de nódulos reumatóides, presença de alterações radiológicas (osteoporose justa articular e erosões) em raios X de mãos e presença de fator reumatóide. Esses dados foram correlacionados com a presença do fator antinuclear.

**Resultados:** A prevalência de fator antinuclear positivo foi de 21,24%, sem diferença estatisticamente significativa entre os sexos ( $p=0,553$ ). Os títulos variaram entre 1:40 e 1:320, sendo a maioria (83,3%) padrão pontilhado. Não houve significância estatística entre o fator antinuclear positivo e idade de início da doença ( $p=0,4611$ ) ou presença de alterações radiológicas ( $p=0,4397$ ). Houve correlação signifi-

cante entre fator antinuclear positivo e presença de nódulos reumatóides, onde 50% dos pacientes com nódulos tinham este anticorpo ( $p=0,0197$ ).

**Conclusão:** O presente estudo concluiu que os pacientes com artrite reumatóide nodular possuíam mais fator antinuclear positivo, o que pode ser indicativo de associação deste anticorpo com doença mais acentuada.

**Descritores:** 1. Artrite reumatóide;  
2. Fator antinuclear;  
3. Nódulos reumatóides.

### Abstract

**Background:** Rheumatoid Arthritis is a disease with a variety of clinical and laboratory manifestations. Among the serologic markers we find the antinuclear antibody in 10 to 65% of the patients. Some authors believe that the presence of antinuclear antibody is associated to a severe rheumatoid arthritis outcome but there is no agreement about this in the literature.

**Objective:** To verify the prevalence of antinuclear antibody in patients with rheumatoid arthritis and study its correlation with clinical findings.

**Methods:** We studied 113 patients with rheumatoid arthritis for diagnosis age, sex, rheumatoid nodules, radiologic findings in hand X-rays and rheumatoid factor. These results were correlated with the presence of antinuclear antibody.

1. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
2. Acadêmica do 6º ano de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR.
3. Acadêmica do 6º ano de medicina - FEPAR.
4. Acadêmica do 6º ano de medicina - FEPAR.
5. Acadêmica do 6º ano de medicina - FEPAR.
6. Professora assistente de Reumatologia - FEPAR.

**Results:** In this study, 21,24% of the patients had positive antinuclear antibody and no significant gender differences were observed. The titers were between 1:40 to 1:320 and most of them (83,3%) with mottled pattern. No statistical significance could be found among antinuclear antibody positive patients with regards to age of diagnosis ( $p=0,4611$ ) or radiological findings ( $p=0,43397$ ). There was a positive correlation between the presence of rheumatoid nodules and finding of positive antinuclear antibody ( $p=0,0197$ ), were 50% of patients with nodules had also this antibody ( $p=0,0197$ ).

**Conclusions:** We conclude that patients with nodular rheumatoid arthritis have more frequently positive antinuclear antibody, which can indicate that this antibody is present in more severe disease.

*Keywords:* 1. *Rheumatoid arthritis;*  
2. *Antinuclear antibody;*  
3. *Rheumatoid nodules.*

### Introdução:

As Artrites reumatóides possuem vasto espectro de manifestações clínicas. Dentre os fatores responsáveis pela variabilidade observada estão os componentes genéticos, sexuais e ambientais a que o portador está sujeito, os quais influem, não só na gravidade de achados articulares e extra-articulares, mas também, no aparecimento de marcadores sorológicos desta doença<sup>1,2</sup>.

Um dos achados sorológicos da artrite reumatóide (AR) é a presença do fator antinuclear (FAN) e a positividade deste teste tem oscilado entre 10 a 65% dos pacientes.<sup>3</sup> O significado da sua presença não está bem claro e existe quem acredite que ela esteja associada com um prognóstico pior. Entretanto, Caspi e cols., ao estudar em um grupo com 99 pacientes com artrite reumatóide precoce com e sem FAN positivo, acompanhados por uma média de 10,5 anos, chegaram à conclusão de que nódulos e deformidades se desenvolveram de maneira igual nos dois grupos, embora os pacientes com FAN positivo tivessem um maior risco de vasculites.<sup>4</sup>

Neste trabalho procurou-se correlacionar a presença do FAN positivo em portadores de AR clássica e a sua possível correlação com alguns elementos clínicos como idade de início da doença, grau de simetria articular, presença de nódulos reumatóides e presença de achados radiológicos característicos da AR.

### Métodos:

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná. Foram estudados 113 pacientes do ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba sendo 94 mulheres e 19 homens. A idade dos pacientes variou entre 19 a 82 anos (mediana de 50 anos; média de  $48,95 \pm 12,48$  anos) e tempo de doença entre 6 e 384 meses (mediana de 54 meses; média de  $82,65 \pm 75,65$  meses). Todos os pacientes preenchem pelo menos quatro dos Critérios do *American College of Rheumatology* para esta doença.<sup>5</sup> Nenhum dos pacientes era portador de síndrome de Felty e/ou fazia uso de bloqueadores de fator de necrose tumoral alfa ou d-penicilamina para tratamento. Essa amostra representa a população de portadores de artrite reumatóide que faz tratamento no ambulatório supra-citado no último ano.

Esses pacientes foram classificados quanto à idade, sexo, presença ou não de alterações radiográficas, simetria de envolvimento articular, presença de nódulos reumatóides, látex e FAN positivos.

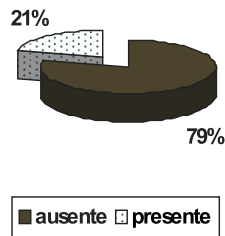
Para análise da idade, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com idade de diagnóstico de AR: aqueles com menos que 50 anos; os entre 50 e 65 anos e aqueles acima de 65 anos. Os dados de simetria de envolvimento articular e presença ou não de nódulos reumatóide foram obtidos através de anamnese e exame físico, sendo os pacientes divididos em grupos com achados positivos e negativos. Para análise de alterações radiológicas estudaram-se as radiografias de mãos e pés, sendo consideradas a presença de osteoporose justa articular e/ou pelo menos uma erosão articular. A presença de fator reumatóide foi pesquisada pelo látex por soroaglutinação e do FAN pesquisado por imunofluorescência indireta utilizando-se células HEP-2 como substrato. Foram considerados positivos os valores do látex acima de 30 UI/ml e os do FAN maiores ou iguais a 1/40.

Os dados obtidos foram analisados por tabelas de frequência e contingência. Para verificação de associação entre as variáveis utilizou-se o cálculo de coeficiente de associação não-paramétrico de Spearman, com auxílio do software Graph Pad Prism (Versão 2.0). O nível de significância adotado foi de 5%.

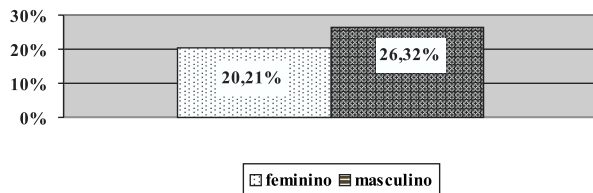
**Resultados**

A prevalência do FAN positivo na população como um todo foi de 21,24% (n=24) sendo positivo em 26,32% da população masculina (n=5) e 20,21% da população feminina (n=19), mostrando não possuir preferência por sexo (p=0,5530).

**Figura 1-** Prevalência do FAN na população de artrite reumatóide estudada.



**Figura 2-** Prevalência do FAN positivo de acordo com o sexo do paciente.



Os títulos do FAN variaram de 1:40 até 1:320. No que se refere ao padrão de imunofluorescência desse anticorpo, a grande maioria era do padrão pontilhado (83,3%), sendo que 8,3% era do padrão homogêneo e 8,3% dos demais padrões.

Correlacionando-se a idade de diagnóstico da AR com a presença do FAN observou-se que este estava presente em 19 dos 83 pacientes com doença abaixo de 50 anos; em 5 dos 27 pacientes com doença entre 50 e 65 anos e em nenhum dos 3 pacientes com idade de diagnóstico acima dos 65 anos, desta forma, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa. (p=0,46113).

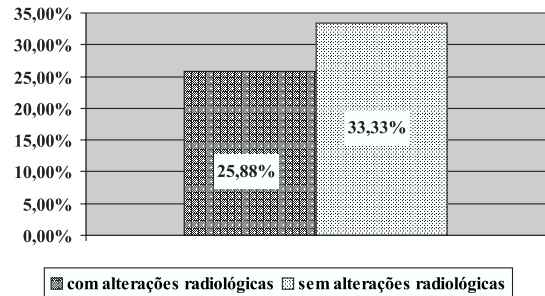
**Tabela 1-** Prevalência de fan positivo de acordo com a idade da população de artrite reumatóide estudada (n=113).

	<50 anos	Entre 50-65 anos	> 65 anos
FAN positivo	n=19 (79,17%)	n=5 (20,83%)	n=0
FAN negativo	n=64 (71,91%)	n=22 (24,72%)	n=3 (3,37%)

n= número de pacientes da amostra.

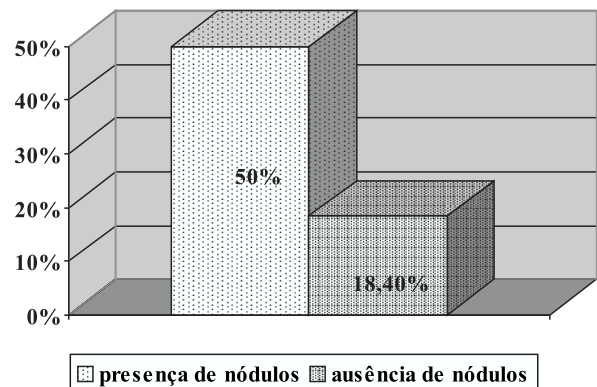
A análise da presença do FAN e sua possível correlação com presença ou ausência de alterações características ao raio X (osteopenia e erosões) mostrou que este anticorpo estava presente em 22 dos 85 pacientes com alterações presentes e em 2 dos 6 pacientes sem alterações ao raio X, o que também demonstrou não possuir significância estatística (p=0,43976).

**Figura 3-** Presença do FAN em pacientes com e sem alterações ao RX.



Entretanto, o estudo da associação do FAN com a presença de nódulos reumatóides mostrou que este anticorpo estava presente em 5 dos 10 portadores de nódulos e em 19 dos 103 dos portadores de AR não nodular, o que mostrou significância estatística com p=0,01972.

**Figura 4-** Prevalência do FAN em AR com e sem nódulos.



**Discussão**

O teste laboratorial mais utilizado na artrite reumatóide é a pesquisa de fator reumatóide feita pelo látex.<sup>6</sup> Embora este teste não seja necessário nem suficiente para o diagnóstico da mesma, pode ser de grande auxílio ao demarcar, quando em altos títulos, uma doença mais agressiva que por cursar com mais erosões e deformidades, exige um tratamento mais vigoroso.<sup>6</sup>

Portadores de AR podem apresentar FAN positivo e o valor da positividade deste teste é menos compreendida. A análise da literatura mostra que a positividade deste

teste é altamente variável, o que reflete diferentes metodologias utilizadas para a detecção do anticorpo, assim como diferenças na proporção de portadores de síndrome de Felty associada em cada um dos grupos estudados.<sup>3</sup> É fato reconhecido que a presença de um FAN positivo na artrite reumatóide é mais comum em portadores de Síndrome de Felty (AR com neutropenia e esplenomegalia) nos quais aparece em até 82% dos casos e parece estar relacionado com a presença de anticorpos anti-histona.<sup>7</sup> Na artrite reumatóide juvenil ele também tem sido encontrado, principalmente na forma oligoarticular, onde demonstra uma correlação positiva com a presença de alterações oculares. Nesta última o FAN é dirigido contra vários diferentes antígenos, incluindo as histonas.<sup>8</sup> Já na AR clássica, os elementos contra os quais o FAN se dirige são principalmente os antígenos Ro e La.<sup>9</sup>

O presente estudo não encontrou relação entre a presença do FAN e a idade de início da AR, presença ou não de achados radiológicos e nem na simetria do envolvimento articular. O sexo do portador da AR também não influi no achado deste auto-anticorpo. Entretanto, pacientes com AR nodular, o que é considerado um marcador de gravidade da doença, são os que mais possuíam FAN positivo, o que pode apontar para o fato de que a detecção deste anticorpo também auxilie na identificação de uma doença grave. Embora o FAN não tenha demonstrado se correlacionar com presença ou ausência de alterações radiográficas, deve-se notar que, nesta pesquisa, não houve um estudo quantitativo das alterações radiológicas, o que poderia fornecer informações mais fidedignas. Já o padrão de imunofluorescência nuclear encontrado foi o pontilhado, que é compatível com a presença do anti RO e anti LA, o que se mostra de acordo com a literatura vigente.

Uma interessante observação é a de que portadores de AR com FAN positivo têm uma maior tendência para desenvolver efeitos colaterais com certas drogas modificadoras de doença como metotrexate, ouro e d-penicilamina.<sup>10</sup> Os efeitos adversos descritos são: maiores chances de alterações hematológicas com o metotrexate e d-penicilamina e maior número de alterações hematológicas e gastrintestinais com o ouro.<sup>10</sup>

Com a ocorrência de lúpus induzido por droga com tratamento recentemente introduzido com agentes biológicos para a artrite reumatóide, como o uso de bloqueadores de fator tumoral alfa<sup>11</sup> a positividade do FAN é um aspecto interessante a ser levado em conta, uma vez que pacientes com este anticorpo podem vir a ter alguma tendência mais acentuada a desenvolver esta complicação.

Os autores concluem que, na população estudada, a presença de nódulos reumatóides é mais alta na população com AR e FAN positivo. Maiores estudos são necessários para uma correlação fidedigna com gravidade de achados radiológicos e risco de lúpus induzido por agentes biológicos usados no seu tratamento.

#### Referências Bibliográficas:

1. Erhardt CC, Munford PA, Venables PJW, Maini RN. Factors predicting a poor prognosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:7-13.
2. Stiller-Winkler R, Idel H, Leng G, Spix C, Dolgner R. Influence of air pollution on Humoral immune response. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(5):527-34.
3. Condemni JJ, Barnett EV, Atwatter C et al. The significance of antinuclear factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8(6):1080-93.
4. Caspi D, Elkayam O, Vardimon N, Yron M, Burke M. Clinical Significance of low titer antinuclear antibodies in early rheumatoid arthritis: implications on the presentation and long term course of disease. *Rheumatol Int.* 2001; 20(2):43-7.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Block DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 23(6): 315-24.
6. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factors. In: Kelley W, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology* 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1997. Vol. 1:241-9.
7. Champion G, Maddison PJ, Goulding N et al. The Felty Syndrome: a case matched study of clinical manifestations and outcome, serological features and immunogenetic associations. *Medicine* 1990; 69(2):69-80.
8. Leak AM. Autoantibody profile in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:178-82.
9. Juby A, Johnston C, Davis P, Russel AS. Antinuclear and antineutrophil cytoplasmic antibodies in the sera of patients with Felty's syndrome. *Rheumatology* 1992; 31:185-8.
10. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002; 11(11):753-5.

#### Endereço para correspondência:

Ana Paula Beckhäuser  
Rua: Nunes Machado, 471 – ap402.  
Centro - Curitiba-PR - CEP: 80250-000  
Fone: (41) 322-2370  
E-mail: anabeckh@hotmail.com