



MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA

**FREQUÊNCIA DOS ANTÍGENOS HLA-DR EM 97
PACIENTES PIAUIENSES COM ARTRITE REUMATOIDE
E ENVOLVIMENTO PULMONAR**

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA

**FREQUÊNCIA DOS ANTÍGENOS HLA-DR EM 97
PACIENTES PIAUIENSES COM ARTRITE REUMATOIDE
E ENVOLVIMENTO PULMONAR**

ORIENTADOR: PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP para obtenção do Título de Doutora em Ciências Médicas, área de concentração Medicina Interna.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA, ORIENTADA PELO PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO.

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Al64f Almeida, Maria do Socorro Teixeira Moreira, 1951-
Frequência dos antígenos HLA-DR em 97 pacientes piauienses com artrite reumatoide e envolvimento pulmonar / Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Manoel Barros Bertolo.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artrite reumatóide. 2. Antígenos HLA. 3. Pulmão - Anormalidades. I. Bertolo, Manoel Barros, 1955-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Frequency of HLA-DR antigens in 97 patients from Piauí with rheumatoid arthritis and pulmonary involvement

Palavras-chave em inglês:

Rheumatoid arthritis

HLA Antigens

Lung, Abnormalities

Área de concentração: Medicina Interna

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Manoel Barros Bertolo [Orientador]

Rubens Bonfiglioli

Antônio de Deus Filho

Zoraida Sachetto

Ibsen Bellini Coimbra

Data de defesa: 04-06-2014

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). MANOEL BARROS BERTOLO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). MANOEL BARROS BERTOLO

2. PROF(A). DR(A). RUBENS BONFIGLIOLI

3. PROF(A). DR(A). ANTÔNIO DE DEUS FILHO

4. PROF(A). DR(A). ZORAIDA SACHETTO

5. PROF(A). DR(A). IBSEN BELLINI COIMBRA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 04 de junho de 2014

*“Não há nada que não se consiga com a força de
vontade, a bondade e, principalmente,
com o amor”.*

Marcus Cícero

Dedicatória:

*A Deus, por tudo.
A minha torcida, minha família.
Aos verdadeiros amigos.
Aos pacientes.*

*“A maturidade nos permite olhar com menos ilusões,
aceitar com menos sofrimento, entender com mais
tranquilidade, querer com mais doçura”.*

Lya Luft

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo, pela confiança, apoio e orientação.

À Prof^a. Dr^a. Maria Heloisa Blotta, pela confiança.

Ao Prof. Dr. Viriato Campelo, pelo compromisso.

A Profa Dra Nadir do Nascimento Nogueira, pelo apoio.

A Ana Carolina C Londe, pela tipagem do HLA.

Aos médicos residentes da UFPI, pelo incentivo.

Objetivo: Determinar a frequência dos antígenos HLA-DR em pacientes piauienses com artrite reumatoide (AR) e envolvimento pulmonar. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 97 pacientes piauienses com AR. A genotipagem do HLA-DR foi realizada por meio da técnica de amplificação pela reação em cadeia da polimerase. **Resultados:** Oitenta e cinco pacientes (88,0%) eram do sexo feminino, 77,0% não caucasoides e tinham idade média de 47,3 anos. Cinquenta e quatro pacientes (56,0%) apresentavam manifestações extra-articulares, sendo nódulos subcutâneos a mais frequente (19,0%). Após a realização de avaliação pulmonar, constatou-se comprometimento pulmonar em 54 (56,0%) pacientes. HLA mais frequente foi o HLA DRB4*01, seguido por DRB1*04, DRB3 e DRB1*01 e nos pacientes com comprometimento pulmonar foram HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04 e HLA-DRB1*13. **Conclusão:** O HLA mais frequente foi o HLA-DRB4*01 em todos os pacientes do estudos e nos pacientes com envolvimento pulmonar também foi o HLA-DRB4*01, não havendo, no entanto, associação estatisticamente significativa.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Antígenos HLA, Pulmão – Anormalidades.

Objective: To establish the frequency of HLA-DR antigens in individuals with rheumatoid arthritis (RA) from Piauí with and without lung affection. **Participants and methods:** The sample comprised 97 individuals. HLA-DR was genotyped by means of polymerase chain reaction amplification. **Results:** A total of 85 participants (88.0%) were female; 77.0% were non-white; and the average age of the sample was 47.3 years old. A total of 54 participants (56.0%) exhibited extra-articular manifestations, most frequently subcutaneous nodules (19.0%). Lung assessment detected affection in 54 (56.0%) participants. HLA-DRB4*01 was the most frequently found allele, followed by HLA-DRB1*04, HLA-DRB3 and HLA-DRB1*01, whereas the most frequent alleles were HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04 and HLA-DRB1*01 in the participants with lung affection. **Conclusion:** HLA-DRB4*01 was the allele most frequently found overall, and HLA-DRB4*13 was the most frequent allele among the participants with lung affection; however, the association was not statistically significant.

Keywords: Rheumatoid arthritis; HLA Antigens; Lung, Abnormalities

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	- American College of Rheumatology
ANTI-CCP	- Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
AR	- Artrite reumatoide
BOOP	- Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada
CK	- Creatinoquinase
CONCLA	- Comissão Nacional de Atividades Econômicas
CORRONA	- Consortium of Rheumatology Researchers of North America
CPH ou MHC	- Complexo principal de histocompatibilidade
CPT	- Capacidade pulmonar total
CV	- Capacidade vital
CVF ou FVC	- Capacidade vital forçada
DAD	- Dano alveolar difuso
DIP	- Pneumonia intersticial descamativa
DMCD	- Drogas modificadoras do curso da doença
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
DPI	- Doença pulmonar intersticial
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EC	- Epitopo compartilhado ou “shared epitopo”
EULAR	- European League Against Rheumatism
F	- Feminino (gênero)
FEF _{25-27%}	- Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF
H	- Dose equivalente
HLA	- Antígeno leucocitário humano
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IV	- Intravenoso
Kvp	- Quilovoltagem pico
M	- Masculino (gênero)
mA	- Miliampere
ml	- Mililitros

Mm	- Milímetros
MS	- Milissegundo
MTX	- Metotrexato
NSIP	- Pneumonia intersticial inespecífica
PFR	- Prova funcional respiratória
PIL	- Pneumonia intersticial linfocítica
PIU	- Pneumonia intersticial usual
PNAD	- Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios
RIDE	- Região Integrada de Desenvolvimento
SBPT	- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
TCAR	- Tomografia computadorizada de alta resolução
TNF	- Fator de necrose tumoral
VEF1	- Volume expiratório forçado em 1 segundo
UH	- Unidade de Hounsfield
UIP	- Pneumonia intersticial usual

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E QUADROS

Quadro 1: Classificação dos alelos HLA-DRB1 segundo Tezenas du Montcel (35).....	34
Quadro 2: Manifestações respiratórias da Artrite Reumatoide	42
Quadro 3: Critérios diagnósticos da artrite reumatoide pelo ACR (114).....	64
Quadro 4: Classificação dos Distúrbios Ventilatórios segundo a gravidade.....	68
 Figura 1: Estrutura gênica do CPH humano, identificando os genes HLA de classe I (HLA-A, B, C), de classe II (HLA-DR, DQ e DP) e os de classe III.	33
Figura 2. Idade de início dos sintomas e no momento da entrevista, distribuída em diferentes faixas etárias.	76
 Gráfico 1. Correspondência entre fibrose, nódulo e TCAR normal e DVO, DVR ou DVM.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. AR – Caracterização epidemiológica em 97 pacientes.	77
Tabela 2. AR – Caracterização clínico-laboratorial de 97 pacientes.	78
Tabela 3. Estudo de função pulmonar em 97 pacientes com AR.....	79
Tabela 4. Alterações a tomografia computadorizada de alta resolução de tórax encontradas em grupo de pacientes com AR, Piauí (97 pacientes).....	79
Tabela 5. AR – Frequência dos antígenos HLA-DR em 97 pacientes.....	80
Tabela 6. Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e comprometimento pulmonar.....	81
Tabela 7. AR – Tipificação do HLA em pacientes com e sem comprometimento pulmonar.....	81
Tabela 8. Análise de regressão logística para comprometimento pulmonar	83
Tabela 9. Análise multinominal para desfecho tomografia	84
Tabela 10. Efeito de HLA-DRB1*03 sobre fibrose pulmonar.....	84

SUMARIO

RESUMO.....	xv
ABSTRACT	xvii
SIGLAS E ABREVIATURAS	xix
LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E QUADROS	xxi
LISTA DE TABELAS	xxiii
1. INTRODUÇÃO	27
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	29
1.2 QUADRO CLÍNICO	37
1.2.1 MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES NA ARTRITE REUMATOIDE	38
1.2.1.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS	38
1.2.1.2 MANIFESTAÇÕES OCULARES	39
1.2.1.3 MANIFESTAÇÕES ORAIS.....	39
1.2.1.4 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS.....	39
1.2.1.5 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS.....	40
1.2.1.6 MANIFESTAÇÕES RENAIIS	40
1.2.1.7 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	41
1.2.1.8 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS.....	41
1.2.1.9 MANIFESTAÇÕES PULMONARES.....	42
2. OBJETIVO	57
2.1 OBJETIVO GERAL	59
2.1 OBJETIVO ESPECIFICO.....	59
3. METODOLOGIA	61
4.RESULTADOS.....	73
4.1. PACIENTES SELECIONADOS.....	75
4.2. RESULTADOS.....	75
5. DISCUSSÃO	87
6. CONCLUSÃO	99
7. BIBLIOGRAFIA	103
ANEXOS	129
APÊNDICES	135

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de natureza inflamatória crônica, sistêmica, de etiologia desconhecida que apresenta distribuição geográfica mundial, afeta 1% da população, com uma predileção pelas mulheres (3:1) entre 20 e 50 anos, com incidência anual de aproximadamente 0,1-0,2/10000 homens e 0,2-0,4/10000 mulheres. A manifestação clínica clássica é poliartrite simétrica crônica devido a sinovite inflamatória persistente⁽¹⁾, atingindo principalmente as articulações periféricas das mãos e punhos, de modo simétrico e progressivo, podendo levar a deformidades significativas ^(2,3).

É importante enfatizar a natureza sistêmica da doença, além das manifestações articulares potencialmente destrutivas⁽⁴⁾, embora alguns pacientes possam apresentar remissões espontâneas⁽⁵⁾.

Tem maior incidência entre os 35-65 anos⁽⁶⁾.

Hormônios sexuais e a participação da predisposição genética podem estar relacionados na disparidade da probabilidade entre os sexos. Tanto em mulheres quanto em homens, a incidência aumenta com a idade, paralelo ao declínio na produção de andrógenos⁽⁷⁾. A atividade de AR é caracterizada por um pico no início da manhã e se correlaciona com os níveis de prolactina no plasma⁽⁸⁾. A redução dos níveis de andrógenos séricos também tem sido associada com a susceptibilidade à doença. Homens com AR apresentam baixos níveis séricos de testosterona e dehidroepiandrosterona⁽⁹⁾. O efeito imunomodulador dos andrógenos é bem conhecido. Os andrógenos aumentam a produção de interleucina-2 e suprimem a síntese dos anticorpos⁽¹⁰⁾. Também são descritas alterações na gravidade da doença durante a menstruação, menopausa e uso de anticoncepcionais orais⁽¹¹⁾.

No Brasil, estudo multicêntrico verificou prevalência de artrite reumatoide do adulto variando de 0,2% a 1% ⁽¹²⁾.

Perda de peso significativa e osteoporose generalizada são geralmente encontradas na doença grave. Linfadenopatia benigna, um achado comum na doença ativa, é um exemplo do caráter inflamatório da doença fora do sistema osteoarticular, assim como o nódulo reumatoide é outro⁽¹³⁾.

Embora a doença seja ainda de causa desconhecida, avanços significativos têm sido feitos no esclarecimento da patogênese da artrite reumatoide. Há, certamente, fatores desencadeantes dos processos imunológico e inflamatório e uma evidente participação genética que têm sido avaliados através de estudos de imunogenética e biologia molecular⁽¹⁴⁾.

Durante muito tempo, vírus e bactérias foram suspeitos de desencadearem o processo da artrite reumatoide. Numerosos patógenos como *mycoplasma*, *clostridium*, *proteus*, retrovírus e o vírus Epstein-Barr têm sido relacionados à patogênese da doença reumatoide, porém nenhum achado consistente confirma que estes microrganismos estejam relacionados com o seu desenvolvimento⁽¹⁵⁾. Se um agente infeccioso tem um papel etiológico, um grande número de diferentes agentes pode estar envolvido, atuando como um estímulo não específico junto a outro fator predisponente⁽¹⁶⁾.

Muitos estudos sugerem que a etiologia da AR seja responsabilidade de uma mistura de fatores genéticos e ambientais; ambos são necessários, mas são insuficientes isoladamente pela expressão completa da doença.

O fator genético contribui com cerca de 60% da susceptibilidade para AR⁽¹⁷⁾ e a evidência mais convincente para um componente genético é em gêmeos monozigóticos, nos quais a taxa de concordância é de 12% a 15% quando um dos gêmeos é afetado, em comparação com 1% para a população em geral. O risco de um irmão gêmeo não homozigótico de um paciente com artrite reumatoide também é alto (cerca de 2% a 5%), mas isto não é mais alto do que a taxa de outros parentes de primeiro grau⁽¹⁸⁾.

A etiopatogenia da AR envolve não somente os fatores genéticos, mas também os fatores imunológicos e ambientais. A interação entre esses fatores é complexa e varia conforme a população estudada^(19,3).

Dentre os fatores genéticos, destacam-se os alelos do sistema antígeno leucocitário humano (ALH ou Human Leukocyte Antigens, HLA), ou seja, um conjunto de aloantígenos, cuja importância foi inicialmente reconhecida no campo dos transplantes dos tecidos e órgãos⁽²⁰⁾.

Complexo de Histocompatibilidade Principal

O complexo de histocompatibilidade principal (CHP ou MHC – do inglês *Major Histocompatibility Complex*) foi descrito por Dausset em 1958, consiste de um grupo de glicoproteínas polimórficas encontradas em todos os vertebrados e que, em humanos, são chamadas de Antígenos Leucocitários Humanos (“Human Leukocyte Antigens”, HLA) por terem sido demonstradas inicialmente em leucócitos de diferentes indivíduos⁽²⁰⁾.

O CPH é composto de um grande grupo de genes situados no braço curto do cromossomo 6, na região 6p21.3 (Figura 1). O complexo contém mais de 220 genes que codificam três classes de moléculas classificadas com base nas diferenças estruturais e funcionais, classe I, classe II e classe III, cada uma das quais é altamente complexa e polimórfica⁽²¹⁾. Duas das três classes, a classe I (A, B, C) e a classe II (DR, DQ, DP), correspondem aos genes HLA, originalmente descobertos em virtude de sua importância no transplante de tecidos entre pessoas não-aparentadas. Estes antígenos estão envolvidos na rejeição dos transplantes e também são cruciais na imunocompetência⁽²³⁾.

As moléculas de HLA classe I (Figura 1) são expressas na superfície de praticamente todas as células nucleadas do organismo, bem como nas plaquetas⁽²⁴⁾.

As moléculas da classe I codificadas por genes localizados na região HLA – A, B e C, são constituídas por uma cadeia pesada variável α (44.000 daltons), transmembrana, associada não covalentemente à β 2-microglobulina (17.000 daltons), pequena proteína extracelular solúvel, não polimórfica, codificada fora da região do CPH por genes do cromossomo 15 e chamada de cadeia leve invariável^(25,26). A cadeia α é dividida em três domínios extracelulares (α 1, α 2 e α 3). As moléculas de classe I têm como principal função, apresentar em sua superfície, antígenos endógenos (p. ex: antígenos tumorais) que são gerados no citoplasma da própria célula, aos linfócitos T CD8+ citotóxicos que, por sua vez, eliminam as células infectadas por meio da liberação de substâncias tóxicas ⁽²⁴⁾.

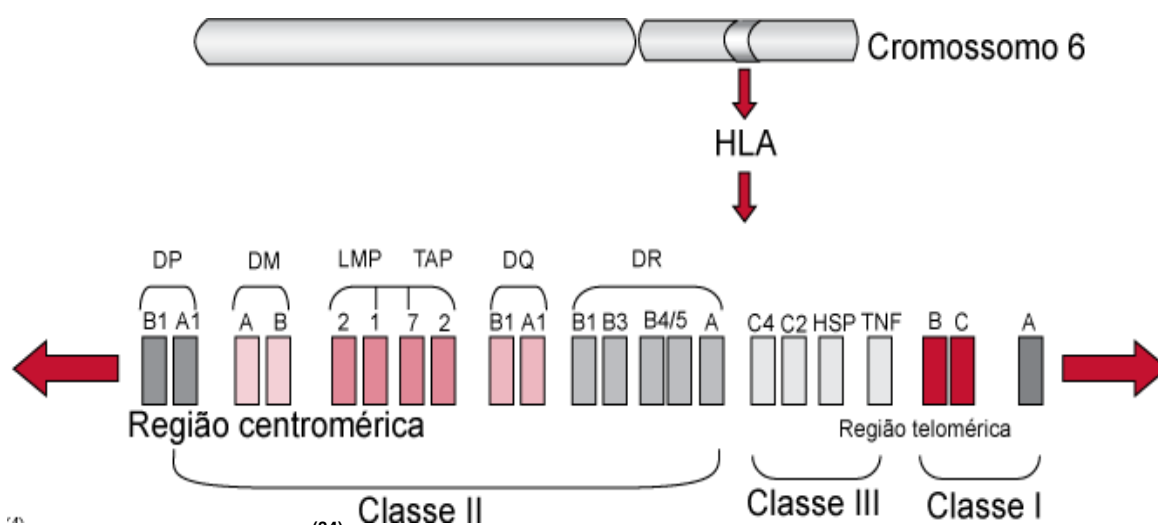
As moléculas de HLA classe II (Figura 1) são encontradas principalmente em células imunocompetentes, linfócitos B, macrófagos, e, após indução por interferon γ (IFN γ), sobre outros tipos de células incluindo linfócitos T e células endoteliais. Elas estão envolvidas na apresentação, em nível de membrana, de peptídeos derivados de proteínas extracelulares (antígenos exógenos: proteínas que foram endocitadas e degradadas no interior da célula tal como proteínas bacterianas), para linfócitos T CD4+, e são expressas por células apresentadoras de antígenos, tais como os HLA DP, DQ e DR ⁽²⁷⁾.

Existem três pares de genes de cadeias α e β do CPH de classe II, HLA DR, HLA DP e HLA DQ ⁽²⁸⁾. As moléculas de classe II são um heterodímero constituído por duas cadeias de glicoproteínas, uma cadeia α (34.000 daltons) e uma cadeia β (29.000 daltons), em associação não covalente. As cadeias α e β são compostas de 229 e 237 aminoácidos respectivamente e são formadas por três regiões: uma região extracelular hidrofílica, uma transmembrana hidrófoba e uma região intracelular hidrofílica. A região hidrofílica extracelular da cadeia α contém dois domínios (resíduos 1 a 84 e 85 a 178), designados de α 1 e α 2, respectivamente. A região hidrofílica extracelular da cadeia β também contém dois domínios (resíduos 1 a 91 e 92 a 192) designados de β 1 e β 2, respectivamente ⁽²⁹⁾.

As moléculas de classe II têm papel central na resposta imune-inflamatória por apresentarem fragmentos de antígenos para linfócitos T CD4+ ⁽³⁰⁾. Citocinas podem induzir as moléculas de classe II a se expressarem em uma variedade de células, conferindo a estas últimas, capacidade de apresentarem antígenos para linfócitos T CD4+. As moléculas de classe II são, portanto, produtos dos genes da resposta imune e possuem um vasto polimorfismo ⁽³¹⁾.

Os genes relacionados às moléculas de classe III codificam proteínas do sistema complemento (C3, C4 e fator-beta) e citocinas, tais como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) ⁽³²⁾.

Cada locus HLA (A, B, C, DR, DQ e DP), assim como aqueles que codificam para fatores do complemento (C2, C4A, C4B e BF), pode ser ocupado por uma série de genes alternativos que constituem as séries alélicas. A enumeração dos antígenos HLA, presente no indivíduo, constitui o fenótipo HLA. O conjunto de genes presentes na região HLA e carregados por um cromossomo é denominado haplótipo. O conjunto de haplótipos materno e paterno constitui o genótipo HLA ⁽³³⁾.



Fonte: SILVA et al., 2008 ⁽³⁴⁾

Figura 1: Estrutura gênica do CPH humano, identificando os genes HLA de classe I (HLA-A, B, C), de classe II (HLA-DR, DQ e DP) e os de classe III.

Os alelos HLA-DRB1 foram divididos em cinco grupos de acordo com a classificação proposta por Tezenas du Montcel et al ⁽³⁵⁾. Inicialmente, os alelos HLA-DRB1 foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência da sequência dos aminoácidos RAA (R= arginina, A= alanina) nas posições 72 a 74 e foram denominados alelos S e X, respectivamente. Os alelos S foram posteriormente divididos em quatro grupos de acordo com o aminoácido (A=alanina, E=ácido glutâmico, K= lisina ou R=arginina) na posição 71: S1 para ARAA e ERAA, S2 para KRAA e S3 para RRAA. Uma vez que um ácido aspártico (D) na posição 70 foi relatado ser protetor contra AR, em contraste com uma glutamina (Q), ou uma arginina (R) na mesma posição, foram definidos dois grupos adicionais: S3D para DRRAA e S3P para QRRAA ou RRRAA^(35,36).

Quadro 1: Classificação dos alelos HLA-DRB1 segundo Tezenas du Montcel ⁽³⁵⁾.

Alelos HLA-DRB1		Posição dos aminoácidos				
		70	71	72	73	74
*0401	S1	-	A	R	A	A
		-	E	R	A	A
	S2	-	K	R	A	A
	S3	-	R	R	A	A
	S3D	D	R	R	A	A
*0101 *0404 *0405	S3P	Q	R	R	A	A
		R	R	R	A	A

O motivo pelo qual a diversidade alélica dos genes do CPH (ou o polimorfismo das moléculas codificadas por esses genes) tem sido conservada durante a evolução ainda não está esclarecido. Assim, o papel do polimorfismo dessas moléculas, na determinação de susceptibilidade ou resistência às doenças, tem merecido bastante atenção. O rastreamento de alelos de

histocompatibilidade, em diversos grupos étnicos de diferentes áreas geográficas, aponta que a conservação gênica e a mutação de ponto sejam os principais mecanismos de geração de diversidade alélica a nível populacional, sendo que os locais de maior polimorfismo se encontram nas regiões de cadeias α e β que estão em contato com os peptídeos antigênicos. Uma explicação razoável para essa observação é que a diversidade alélica tenha sido gerada em decorrência da interação com os agentes patogênicos⁽³⁷⁾.

O polimorfismo do sistema HLA foi inicialmente detectado por meio de métodos celulares e sorológicos, que, após a determinação das sequências de nucleotídeos de muitos alelos deste sistema, tornaram-se limitados. A comparação das sequências de todos os alelos conhecidos mostra que, aqueles associados a uma especificidade sorológica em particular, frequentemente contém um ou mais resíduos de aminoácidos que não estão presentes em outras especificidades. Provavelmente, estes resíduos formam epítomos que são reconhecidos por diferentes reagentes sorológicos⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

A nomenclatura dos alelos HLA é designada pelo Comitê de Nomenclatura da Organização Mundial da Saúde (OMS), para o sistema HLA e está em constante atualização. Consiste do locus seguido por um asterisco e um número de quatro ou cinco dígitos. Os dois primeiros dígitos indicam a especificidade sorológica, os dois dígitos seguintes, os alelos, e o quinto número é usado para indicar mutações. Exemplificando, o alelo HLA-DRB1*0401 pertence ao locus HLA-DRB1 e está associado à especificidade sorológica HLA-DR4⁽³⁷⁾.

A associação dos genótipos do CPH com doenças autoimunes não surpreende, pois as respostas imunologicamente mediadas envolvem as células T, e a capacidade dessas em responder a um determinado antígeno depende do genótipo do CPH. Assim, as associações podem ser explicadas por um modelo simples em que a suscetibilidade a uma doença autoimune é determinada por diferenças na capacidade de diferentes variantes alélicas de moléculas CPH em apresentar peptídeos autoantigênicos às células T autorreativas⁽²⁸⁾.

O estudo do sistema HLA permitiu que fossem feitas associações entre as diferentes doenças com os diversos tipos de alelos do sistema. Assim sendo, no estudo da genética de AR, os alelos HLA do tipo II representaram um fator de risco importante na predisposição ao desenvolvimento da doença ^(22,41). Porém, o exato papel desses genes na patogenia da artrite reumatoide ainda está sendo estudado.

A subsequente avaliação da sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) mostrou que, principalmente os alelos do tipo II DRB1 que dividem uma sequência de aminoácidos (67 a 74) em comum na terceira região hipervariável das moléculas DRB1, chamada de epítipo compartilhado (EC), são os de maior risco para a artrite reumatoide ⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾. A prevalência de dois alelos susceptíveis, em um único indivíduo, confere maior suscetibilidade genética em AR. Nepom et al⁽⁴⁶⁾ estudando os subtipos do HLA-DR4 na AR, encontraram aumento da frequência do subtipo HLA-DRB1*0401 e HLA-DRB1*0404.

Acredita-se que o EC esteja envolvido na patogênese de AR, por servir de local de ligação no processo de apresentação de peptídeos artritogênicos para as células T CD4⁺ envolvidas na resposta imunoinflamatória dessa doença. Além do seu papel na susceptibilidade para AR, alelos que contêm as sequências do EC (principalmente homozigotos) estão associados às formas mais graves da enfermidade e às manifestações extra-articulares⁽⁴⁷⁾, bem como à presença de doença erosiva^(47,48).

Os alelos DR4 têm sido relacionados com as formas mais graves da doença, enquanto o alelo DRB1*0101 com o curso menos grave. Indivíduos heterozigotos DRB1*0401/DRB1*0404 têm risco relativo 5-10 vezes mais alto do que outros que portam apenas um desses alelos. Essa associação de alelos também tem sido relacionada com a susceptibilidade para manifestação precoce da doença. Diversas análises de polimorfismos genéticos em torno no locus TNF tem sugerido também a possibilidade de um locus de susceptibilidade

independente, possivelmente modificando o risco nos haplotipos que carregam alelos de susceptibilidade DRB1⁽⁴⁹⁾.

1.2 QUADRO CLÍNICO

A artrite reumatoide tem início insidioso, lento, ao longo de semanas ou meses, em 55% a 65% dos casos. Os sintomas iniciais podem ser sistêmicos ou articulares. Em alguns indivíduos, fadiga, mal-estar, edema das mãos e dor músculo-esquelética difusa podem ser as primeiras queixas, inespecíficas, com articulações envolvendo-se mais tarde⁽⁵⁰⁾.

Envolvimento de tendões e bursa são frequentes e muitas vezes clinicamente dominantes no início da doença. Artrite reumatoide pode afetar qualquer articulação, mas é geralmente encontrada em articulações metacarpeanas e metatarsofalângicas, interfalângica proximal, bem como nos pulsos e joelho. Manifestações articulares e periarticulares incluem edema das articulações e sensibilidade à palpação, com rigidez matinal e comprometimento grave do movimento nas articulações envolvidas⁽⁵⁰⁾.

A apresentação clínica da AR varia, mas um início insidioso de dor com edema simétrico de pequenas articulações é o achado mais frequente. Em 25% dos pacientes, o início pode ser agudo ou subagudo⁽⁵⁰⁾.

As características clínicas de sinovite são particularmente evidentes no período da manhã. A rigidez matinal e em torno das articulações, com duração de pelo menos 1 hora antes de melhoria máxima é um sinal típico e subjetivo de artrite reumatoide. Duração de rigidez matinal está relacionada com a atividade da doença. Envolvimento das mãos é a manifestação precoce típica da artrite reumatoide. Sinovite envolvendo a metacarpofalângica, interfalângica proximal e articulações do punho provoca um edema característico à palpação com comprometimento grave de movimento logo no início e nenhuma evidência radiológica de lesão óssea⁽⁵⁰⁾.

Alguns pacientes desenvolvem sinais e sintomas de inflamação extra-articular mais severa em órgãos mais distantes. Estes incluem pericardite, pleurite, fibrose pulmonar intersticial, síndrome de Felty, glomerulonefrite, esclerite ou ceratite ulcerativa periférica, mononeuropatia devido a vasculite localizada, polineuropatia difusa, vasculite cutânea (inclusive úlceras crônicas de pernas) e várias manifestações de vasculite em órgãos internos como sistema nervoso central, artérias coronárias e intestinos⁽⁵¹⁾. A frequência das manifestações extra-articulares é difícil de estimar, embora se saiba serem mais frequentes na doença severa, ativa⁽¹³⁾.

1.2.1 MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES NA ARTRITE REUMATOIDE

1.2.1.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Os nódulos reumatoides são a manifestação de pele mais frequente (20%) na artrite reumatoide. Ocorrem principalmente em pacientes com fator reumatoide positivo e sua presença no início da doença indica risco de severas manifestações extra-articulares. Histologicamente se observa necrose fibrinoide central cercada por fibroblastos e acredita-se que ocorra como resultado de vasculite de pequenos vasos. Nódulos subcutâneos comumente ocorrem em superfícies extensoras sujeitas a pressão externa, por exemplo, antebraço e cotovelo. Ocasionalmente, eles podem surgir dentro dos pulmões ou coração. Nódulos são raros em pacientes com fator reumatoide negativo⁽⁵²⁾.

Outras manifestações de vasculite reumatoide de pequenos vasos afetando a pele são hemorragias em estilhaços, infartos periungueais, úlceras de pernas, gangrena digital e ulcerações bem delimitadas, dolorosas. Elas aparecem principalmente em membros inferiores ou em locais em que a pele está sujeita a pressão⁽⁵²⁾.

Manifestações cutâneas frequentemente se associam a episclerite, derrame pleural ou pericárdico. Uma doença rara caracterizada por ulcerações recorrentes crônicas, não infecciosas e geralmente associada com artrite reumatoide é o *pyoderma gangrenosum*, que é uma vasculite necrotizante circunscrita, de etiologia desconhecida. Embora estas lesões tipicamente afetem os membros inferiores, podem também afetar o corpo inteiro⁽⁵²⁾.

1.2.1.2 MANIFESTAÇÕES OCULARES

A manifestação ocular mais frequente é a ceratoconjuntivite seca, que afeta menos de 10% dos pacientes. Frequentemente é observada junto com xerostomia na síndrome de Sjögren associada. Episclerite, inflamação da camada superficial da esclera, ocorre em menos de 1% dos pacientes com AR e geralmente é autolimitada. Esclerite é um processo mais agressivo, caracterizado por inflamação extremamente dolorosa da esclera. Ceratite ulcerativa periférica desenvolve-se como extensão da inflamação da esclera com envolvimento e afinamento da córnea periférica, levando a distorção e às vezes a perda permanente da visão. Nessa forma pode ocorrer perfuração da córnea, o que é uma urgência médica⁽⁵²⁾.

1.2.1.3 MANIFESTAÇÕES ORAIS

Boca seca e aumento de glândulas salivares também podem ser encontradas em pacientes com artrite reumatoide. Estes pacientes também podem desenvolver síndrome de Sjögren secundária⁽⁵³⁾.

1.2.1.4 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

As complicações gastrointestinais na artrite reumatoide são principalmente iatrogênicas e causadas pelas medicações. Envolvimento primário do trato gastrointestinal, causado por vasculite mesentérica levando a infarto intestinal, é

muito raro⁽⁴³⁾. Esta condição causa dor abdominal aguda, e pode levar a sangramento intestinal e perfuração. Não há relação direta entre a atividade da artrite, mas, como ocorre com outras vasculites, é mais observada em pacientes com altos títulos de fator reumatoide e nódulos subcutâneos. O prognóstico é ruim e a evolução frequentemente é fatal⁽⁵⁴⁾.

1.2.1.5 MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

Pacientes com AR são também mais propensos à doença cardíaca como aterosclerose⁽⁵⁵⁾. Também é encontrada associação entre manifestações extra-articulares e a presença de fatores de risco cardiovascular. O risco de infarto do miocárdio é duas vezes maior em paciente com artrite reumatoide do que em paciente sem AR, e em doenças com mais de 10 anos de evolução, o risco é três vezes maior. Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum na artrite reumatoide. Ocorre em pacientes com fator reumatoide positivo com nódulos e análise do líquido pericárdico mostra alterações semelhantes àsquelas encontradas no líquido pleural⁽⁵⁶⁾. Miocardite (com presença de nódulos reumatoides) também tem sido observada em estudos de autópsias, e fibrose miocárdica pode levar a distúrbios de condução. Insuficiência cardíaca congestiva pode ser mais frequente do que evidenciado clinicamente⁽⁵⁷⁾. Endocardite, com formação de nódulos reumatoides nas válvulas aórtica ou mitral, pode levar a disfunção valvular. Artrite reumatoide se associa com distensão reduzida da aorta abdominal em mulheres, e tal condição parece se correlacionar com a gravidade da doença⁽⁵²⁾.

1.2.1.6 MANIFESTAÇÕES RENAIIS

O envolvimento renal em AR é raro, sendo o achado histopatológico mais comum glomerulonefrite mesangial, enquanto amiloidose é o achado mais comum entre pacientes com síndrome nefrítica. Glomerulonefrite e doença renal intersticial são incomuns na ausência de vasculite. As anormalidades renais são frequentemente iatrogênicas⁽⁵²⁾.

1.2.1.7 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Neuropatia periférica, apresentando-se como neuropatia sensorial-motora difusa ou mononeurite múltipla, ocorre em pequenos subgrupos de pacientes com AR. O mecanismo subjacente é vasculite de pequenos vasos da vasa vasorum dos nervos com neuropatia isquêmica e desmielinização. Estas manifestações fazem parte da síndrome de vasculite reumatoide. Mielopatia cervical, causada por subluxação atlantoaxial ou formação de pannus ocorre frequentemente em pacientes com AR de longa evolução ou doença severa⁽⁵²⁾.

1.2.1.8 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Pacientes com AR podem apresentar anormalidades hematológicas desde o momento do diagnóstico, ou durante o curso de sua doença. As manifestações hematológicas podem ser divididas em anemia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia e malignidade hematológica. Anemia é, de longe, uma das manifestações extra-articulares mais comuns em AR. A causa da anemia é multifatorial – atividade de doença, induzida por drogas, nutricional, sangramento gastrointestinal, supressão de medula óssea e eritropoiese ineficaz⁽⁵⁸⁾. Anemia de doença crônica é observada na artrite reumatoide, onde usualmente se correlaciona com atividade de doença, particularmente o grau de inflamação. É normocítica normocrômica. Eosinofilia em AR reflete atividade de doença ou hipersensibilidade a drogas⁽⁵⁹⁾. Trombocitose é um achado frequente na artrite reumatoide ativa e se correlaciona com o número de articulações inflamadas⁽⁶⁰⁾. Linfadenopatia é observada algumas vezes em AR ativa, usualmente com histopatológico mostrando hiperplasia folicular benigna⁽⁶¹⁾.

Síndrome de Felty tem sido tradicionalmente definida como a combinação de poliartrite crônica, neutropenia e esplenomegalia^(62,63). Entretanto, pacientes sem esplenomegalia podem apresentar aspectos clínicos e imunológicos semelhantes. Pacientes com síndrome de Felty frequentemente têm altos títulos

de fator reumatoide e outros autoanticorpos, assim como outras manifestações extra-articulares, incluindo vasculite e síndrome seca⁽⁶⁴⁾.

1.2.1.9 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

Quadro 2: Manifestações respiratórias da Artrite Reumatoide

Estrutura pulmonar	Doença / Manifestação
Parênquima pulmonar	Doença pulmonar intersticial (DPI) Pneumonite intersticial usual (PIU) Pneumonite intersticial inespecífica (PII) Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP) Pneumonite intersticial linfocítica (PIL) Pneumonia intersticial descamativa (PID) Dano alveolar difuso (DAD) Pneumonite induzida por drogas Nódulos reumatoides (nódulos necrobióticos) Síndrome de Caplan (silicose associada a AR) Complicações infecciosas
Vias aéreas	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Enfisema bolhoso Bronquiectasia Bronquiolite obliterante (BO)(bronquiolite constrictiva)
Pleura	Pleurite Derrame pleural Pneumotórax espontâneo
Vascular	Hipertensão pulmonar Hemorragia alveolar difusa
Extrapulmonar	Fraqueza do diafragma Artrite de cricoaritenóide com obstrução extratorácica

(HAMBLIN MJ, HORTON MR, 2011)⁽⁶⁴⁾

O envolvimento pulmonar é uma manifestação extra-articular frequente em AR e pode ser a segunda causa de óbito (18%), após infecção (27%)⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ ou a terceira causa de óbito (9,9%), após infecção (23,5%) e doença cardiovascular (17,3%)⁽¹³⁾.

ELLMAN e BALL⁽⁶⁸⁾ descreveram pela primeira vez em 1948 as complicações pulmonares de AR, relatando três pacientes com poliartrite e

pneumonite intersticial, dois dos quais tiveram uma evolução fatal, e subsequentemente 16 patologias intratorácicas (algumas das quais, sobreposição) foram descritas⁽⁴⁾.

O envolvimento pulmonar em AR varia de espessamento pleural e pleurite, derrame pleural, empiema, pneumotórax, doença pulmonar intersticial, nódulos necrobióticos, síndrome de Caplan, bronquiectasias, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada, granulomatose broncocêntrica, bronquiolite folicular, vasculite pulmonar / hipertensão, doença pulmonar induzida por drogas, e amiloidose.

Manifestações clínicas associadas ao envolvimento pulmonar são inespecíficas e usualmente incluem dispneia progressiva aos esforços e tosse seca. Nas fases iniciais os pacientes podem não apresentar qualquer sintoma respiratório⁽⁶⁹⁾.

Em termos práticos, um paciente com artrite reumatoide, apresentando história de dispneia, pode ter qualquer das patologias listadas anteriormente⁽⁷⁰⁾.

A) Doença pulmonar intersticial

Pneumonias intersticiais idiopáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças não neoplásicas resultantes de dano ao parênquima pulmonar por padrões variáveis de inflamação e fibrose. Estas desordens afetam não só o interstício, mas também os espaços subjacentes, as vias aéreas periféricas e os vasos⁽⁷¹⁾.

A doença intersticial pulmonar pode se apresentar na artrite reumatoide com vários padrões histopatológicos, algumas vezes associados: pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial inespecífica, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia organizada e infiltrado eosinofílico⁽⁷²⁾.

Os fatores de risco para doença pulmonar intersticial incluem idade mais avançada, sexo masculino e história de tabagismo. Geralmente ocorre em pacientes com artrite reumatoide estabelecida, mas cerca de 20% dos pacientes tem doença pulmonar intersticial antes do diagnóstico de artrite.

O principal sintoma é dispneia progressiva, predominantemente devido à hipoxemia de esforço e aumento do espaço morto. Na fibrose pulmonar avançada, pode se desenvolver hipertensão pulmonar, levando a *cor pulmonale*. Pacientes com doença intersticial pulmonar por artrite reumatoide geralmente são assintomáticos até que a função pulmonar esteja muito prejudicada.

O exame físico frequentemente é inespecífico, mas pode incluir estertores crepitantes bibasais, finos, secos, em “velcro”; os sinais mais avançados incluem baqueteamento digital e evidências de insuficiência cardíaca direita⁽⁷³⁾.

Doença pulmonar intersticial e alveolite subclínica tem sido encontrados em mais de 40% dos pacientes com AR; em geral, a doença pulmonar intersticial é mais comum em homens do que em mulheres, na presença de altos títulos de fator reumatoide e de doença articular mais grave⁽⁶⁶⁾.

A prevalência de envolvimento pulmonar em pacientes com AR depende de: a) método de detecção; b) critérios utilizados para definir a doença; c) população estudada.

A prevalência relatada de doença pulmonar intersticial (DPI) baseada em radiografia simples de tórax é 1-12%, mas este método de imagem tem baixa sensibilidade para detectar DPI.

Testes de função pulmonar incluindo a capacidade de difusão de monóxido de carbono parecem ser mais sensíveis em revelar DPI. A prevalência de doença restritiva é maior (5-15%), mas redução na capacidade de difusão de monóxido de carbono foi observada em mais de 50% dos pacientes com AR.

Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax é altamente sensível em detectar a presença de DPI e é anormal em mais de 80% dos pacientes clinicamente suspeitos (variação de 5-80%)⁽⁶⁹⁾.

O prognóstico dos pacientes com AR e fibrose pulmonar é reservado. A sobrevida média após o diagnóstico foi relatado ser de 3 a 5 anos e a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 39%.^(74,75).

Doença pulmonar induzida por drogas

Muitas das drogas utilizadas para tratar AR podem causar toxicidade pulmonar, mas o diagnóstico de doença pulmonar induzida por drogas em AR é complexo. Distinguir entre infecção, reação a drogas ou doença intersticial por AR pode ser problemático. Os aspectos clínicos, patológicos e correlação temporal com o início da droga podem ser úteis, mas o diagnóstico sempre permanece questionável. As principais drogas com toxicidade pulmonar são ouro, penicilamina, metotrexate, leflunomida, inibidores do fator de necrose tumoral α (TNF- α) e abatacept⁽⁷³⁾.

Nódulos reumatoides

Nódulos reumatoides pulmonares, também chamados nódulos necrobióticos, são mais comuns em homens que em mulheres e usualmente são assintomáticos. Eles costumam representar mais uma dificuldade diagnóstica do que alteração na terapêutica. São detectados na radiografia simples de tórax em cerca de 0,2% de pacientes com AR não selecionados e mais frequentemente na tomografia de alta resolução de tórax (4%)⁽⁴⁾. Seu curso clínico é variável. Podem preceder as manifestações clínicas de AR ou serem concomitantes, mas geralmente ocorrem em doença de longa evolução. Podem aumentar de tamanho, resolver espontaneamente ou aparecer em outros locais como velhos nódulos resolvidos⁽⁷⁵⁾.

Nódulos pulmonares podem exacerbar ou aumentar o risco de infecção e pneumotórax. Nódulos intrapulmonares, solitários, podem constituir um dilema diagnóstico, mimetizando neoplasia de pulmão. Múltiplos nódulos podem mimetizar fibrose pulmonar idiopática ⁽⁷⁶⁾.

Ao exame histopatológico, os nódulos consistem de área central de necrose fibrinoide irregular cercada por células mononucleares, com uma área periférica de células inflamatórias crônicas e tecido de granulação.

Sua patogênese é pouco conhecida ⁽⁷³⁾.

Síndrome de Caplan

Síndrome de Caplan ou pneumoconiose reumatoide foi primeiro descrito em 1953 entre mineiros galeses ⁽⁷⁷⁾. Ocorre em outras ocupações como exposição à sílica e amianto, produção de telhas e manufatura de cerâmica ⁽⁷⁸⁾. A síndrome consiste de aparecimento rápido de nódulos pulmonares, variando do tamanho de 0,5 a 5,0 cm, muitos dos quais cavitam ⁽⁷⁷⁾. Os nódulos podem aparecer no momento do início dos sintomas de AR ou na presença de doença de longa evolução, e são descritos como “culturas” de nódulos, frequentemente aparecendo em conjunto com episódios de atividade da doença ⁽⁷⁹⁾.

Os nódulos na síndrome de Caplan são histologicamente semelhantes aos nódulos necrobióticos, embora uma camada adicional de pó pigmentado rodeie perifericamente a lesão ⁽⁸⁰⁾.

A relação entre AR e pneumoconiose é pouco compreendida, mas pode refletir autoimunidade induzida pela exposição à inalação ⁽⁸¹⁾.

Infecções

Pacientes com AR tem um risco aumentado para infecções, que geralmente são graves. O pulmão é um sítio comum de infecção, com os pacientes com AR

tendo quase o dobro de pneumonia que a população em geral. Uma parte do aumento da taxa de mortalidade em AR é diretamente atribuída a infecções severas. Não está claro quanto o aumento da frequência e da gravidade das infecções é devido a um defeito na imunidade causada pela própria AR e quanto reflete a presença de doença pulmonar subjacente e terapia com agentes imunomoduladores ⁽⁷³⁾.

Terapia com corticosteróides está associada com aumento no risco para pneumonia dependente da dose utilizada; o risco é mais proeminente com doses maiores que 10mg/dia. Os dados de novos agentes biológicos são inconsistentes, mas a maioria dos agentes biológicos parece determinar aumento no risco de infecção séria ⁽⁷³⁾.

Terapia com metotrexato está associada com o desenvolvimento de infecções sistêmicas graves assim como infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e histoplasmose disseminada, mesmo na ausência de uso concomitante de corticosteróides. A maioria das infecções ocorre nos 2 primeiros anos de terapia. Por outro lado, estudos não encontraram aumento no risco de infecção ou somente risco minimamente aumentado de infecção com uso prolongado de metotrexato. O defeito imune subjacente pode exercer um papel significativo, dado o fato de que as infecções oportunistas tem sido relatadas na ausência de terapia imunossupressora ⁽⁷³⁾.

Terapia com anti-TNF- α aumenta significativamente o risco de infecções por micobactérias, especialmente por *Mycobacterium tuberculosis*. TNF- α é crítico na formação e manutenção dos granulomas e bloquear esta molécula leva a reativação de doença latente. É importante o conhecimento de que a tuberculose pode ter uma apresentação incomum nos pacientes tratados com estes agentes, especialmente doença extrapulmonar ou disseminada ⁽⁷³⁾.

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Estudos de pacientes com AR e controles revelaram índices de fluxo aéreo menores em pacientes com AR, com uma prevalência de anormalidades de função pulmonar de 38%⁽⁸²⁾. Em um estudo mais recente⁽⁸³⁾, a prevalência de obstrução de vias aéreas em 81 pacientes com AR que nunca haviam fumado era de 16%.

A ocorrência de doença de vias aéreas em AR pode ser resultado de infecções respiratórias recorrentes ou susceptibilidade genética. Muitos pacientes tem uma história de fumo, e tem sido observados defeitos na produção de α -1-antitripsina.

Sintomas incluem tosse, dispneia, e produção de esputo⁽⁸³⁾.

Bronquiectasias

A prevalência de bronquiectasia em AR varia de 30% a 58% quando avaliada pela tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, que é mais sensível na detecção do que sintomas respiratórios, prova funcional respiratória ou radiografia de tórax⁽⁸⁴⁾. Tanto podem ocorrer bronquiectasias cilíndricas quanto de tração e podem acompanhar a doença pulmonar intersticial.

Evidências clínicas de bronquiectasias são menos frequentes (1%-5% dos pacientes com AR) e podem preceder a sintomatologia articular ou o diagnóstico de AR.

A alta prevalência de bronquiectasias em AR pode ser resultado de defeitos na imunidade humoral, com susceptibilidade aumentada a infecções respiratórias e subsequente dano estrutural as vias aéreas. Predisposição genética também pode influenciar, assim como tem sido levantada a hipótese que ocorra uma associação reversa, com bronquiectasia sendo fator de risco para AR⁽⁷³⁾.

Quando a bronquiectasia é sintomática, as manifestações clínicas incluem tosse produtiva, infecções recorrentes, dispneia e hemoptise. A sobrevida está diminuída nos pacientes com AR e bronquiectasias, principalmente devido a infecções e insuficiência respiratória aguda⁽⁸⁵⁾.

As bronquiectasias tendem a surgir tardiamente no decurso de AR, particularmente em mulheres com fator reumatoide positivo e doença nodular, embora haja um subgrupo de pacientes em que a bronquiectasia precede a doença articular e na qual os sintomas articulares e a gravidade da doença são menores⁽⁸⁶⁾.

Bronquiolite Obliterante

Bronquiolite obliterante (BO) é uma patologia de pequenas vias aéreas patologicamente caracterizada por bronquiolite obliterante com estreitamento circunferencial, ulcerações e cicatrização dos bronquíolos terminais. Caracteriza-se clinicamente por dispneia progressiva acompanhada por tosse seca. Ao exame, são ouvidos estertores inspiratórios e sibilos. A prova funcional respiratória (PFR) mostra início rápido e progressivo de limitação do fluxo aéreo, irreversível, como demonstrado pela redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e na relação VEF₁ e capacidade vital forçada (CVF). Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax pode ser mais sensível do que PFR em detectar doença de pequenas vias aéreas.

O diagnóstico de BO usualmente é feito indiretamente, usando critérios clínicos, fisiológicos e radiológicos⁽⁸⁷⁾.

Doença pleural

O envolvimento pleural é a manifestação mais comum de doença pulmonar da artrite reumatoide. Embora sua prevalência tenha sido estimada ser menor que 5%, 20% dos pacientes com AR têm sintomas relacionados à doença pleural, e alta frequência (40-75%) de envolvimento pleural é notada em relato de

autopsia⁽⁸⁸⁾. Inclui pleurite, derrame pleural, espessamento pleural e pneumotórax⁽⁷³⁾.

O achado mais comum é espessamento pleural que ocorre em 19% de todos os pacientes e em 24% dos homens⁽⁷³⁾.

Tem sido descrito envolvimento micronodular da pleura, que é uma causa de derrame pleural. Outras causas potenciais incluem infecção prévia, produção local de imunocomplexos, inflamação crônica com liberação de citocinas e ativação de fibrose, redução da reabsorção de fluído devido a seu alto conteúdo de proteínas e ruptura de nódulos subpleurais levando a quebra da capilaridade induzida pela inflamação e obstrução da drenagem linfática⁽⁷³⁾.

O derrame pleural é comum em pacientes do sexo masculino, de meia idade e com fator reumatoide positivo. É um exsudato, com alto título de fator reumatoide, geralmente pequeno e resolve espontaneamente, mas derrame sintomático pode requerer toracocentese. Raramente tem aspecto de exsudato empiematoso estéril, com altos níveis de lipídios e desidrogenase láctica e níveis muito baixos de glicose e pH. Este tipo de derrame eventualmente leva a fibrotórax e restrição pulmonar. Empiema infeccioso sobreposto frequentemente complica o derrame na artrite reumatoide⁽⁸⁹⁾.

Hipertensão arterial pulmonar

Hipertensão arterial pulmonar é uma complicação frequente de muitas doenças do tecido conectivo, particularmente esclerose sistêmica e doença mista do tecido conjuntivo. Acredita-se, entretanto, que sua incidência em AR seja baixa⁽⁹⁰⁾. Hipertensão pulmonar secundária a doença intersticial deve ser mais comum e geralmente é mais severa⁽⁸⁸⁾.

Hemorragia pulmonar

Hemorragia alveolar difusa devido à capilarite pulmonar tem sido descrita em associação com doença reumatoide, embora seja extremamente rara ⁽⁹¹⁾. Casos de hemorragia alveolar de média intensidade podem passar despercebidos porque os sinais e sintomas são inespecíficos, com os pacientes apresentando dispneia, tosse e febre ⁽⁹²⁾. Hemoptise também pode estar presente. Achados na tomografia de alta resolução de tórax incluem opacidades em vidro fosco e opacidades alveolares difusas, que são achados relativamente inespecíficos e podem parecer semelhantes a edema pulmonar, infecção difusa ou reação à droga. O diagnóstico é feito pela broncoscopia e lavado broncoalveolar, no qual fluído sanguinolento é obtido em várias amostras. Têm sido relatados casos de hemorragia alveolar por infliximabe, leflunomida e rituximabe⁽⁹³⁻⁹⁵⁾.

Envolvimento extrapulmonar

Miopatia e Fraqueza muscular

A fraqueza muscular é frequente em AR, geralmente atribuída à falta de condicionamento e imobilização secundária a doença articular⁽⁹⁶⁾. Também são comuns a perda muscular devido a efeitos catabólicos da inflamação generalizada, degeneração muscular, alterações no fluxo sanguíneo, e anormalidades na função dos nervos. Muito deste tipo de fraqueza muscular pode ser melhorada através de exercícios e treinamento⁽⁹⁷⁾.

Outra causa clinicamente significativa de fraqueza muscular inclui miosite reumatoide, vasculite reumatoide, sobreposição com polimiosite e toxicidade medicamentosa. Frequentemente, nestas situações, marcadores clínicos de inflamação muscular, tais como elevação da creatinoquinase (CK), estão ausentes. As drogas que têm sido implicadas na toxicidade medicamentosa são hidroxicloroquina e d-penicilamina.

Em um paciente com artrite reumatoide que apresente dispneia progressiva, deve-se considerar fraqueza muscular como causa potencial ⁽⁷³⁾.

Vias aéreas superiores

Envolvimento de vias aéreas superiores em AR pode resultar tanto em doença crônica incapacitante como em emergência com risco de vida. Deve-se dar muita atenção a laringe.

A forma mais comum de doença das vias aéreas superiores em AR é a artrite de cricoaritenóides.

Sintomas incluem alterações da voz, sensação de corpo estranho em orofaringe, garganta inflamada, aspiração e asfixia. Dispneia, dor irradiada para orelhas, estridor, disfagia, odinofagia e dor ao falar têm sido descritos. História cuidadosa pode revelar sintomas de comprometimento de vias aéreas em 2/3 dos pacientes e mais de 30% podem ter rouquidão.

Nódulos reumatoides podem se apresentar como nódulos de cordas vocais ou massas submucosas, mimetizando carcinoma de células escamosas. Subluxação da articulação atlantoaxial e artrite de temporomandibular podem levar a apneia obstrutiva do sono⁽⁷³⁾.

Fisiopatologia das manifestações extra-articulares

Há fortes evidências do papel de fatores genéticos na etiologia da artrite reumatoide e polimorfismos genéticos provavelmente estão envolvidos na grande variação na expressão da doença. Como a maioria das doenças classificadas de acordo com uma lista de critérios, ao invés de um teste diagnóstico específico, o fenótipo na AR é heterogêneo. A presença de alelos de susceptibilidade a doença podem definir subtipos de pacientes com evoluções diferentes, incluindo pacientes com doença mediana, não erosiva e aqueles com fenótipo verdadeiro da artrite reumatoide e doença progressiva, com extenso dano articular e manifestações

extra-articulares. Por outro lado, marcadores genéticos não relacionados à susceptibilidade a doença podem influenciar na progressão da doença e o risco de desenvolvimento de manifestações extra-articulares⁽⁹⁸⁾.

Manifestações extra-articulares graves têm sido associadas com aumento na mortalidade quando comparado com pacientes com AR em geral. Pacientes com manifestações extra-articulares graves têm um risco aumentado de desenvolverem doenças cardiovasculares e infecções graves. Isto pode refletir uma associação subjacente entre imunidade relacionada a AR e anormalidades inflamatórias e comorbidades⁽⁹⁹⁾.

Fatores tais como complexos imunes circulantes e conjuntos de células T anormais têm sido implicados na patogênese das manifestações extra-articulares na artrite reumatoide. Níveis aumentados de complexos imunes circulantes têm sido encontrados em pacientes com AR com vasculite, síndrome de Felty e outras manifestações extra-articulares quando comparados com pacientes com AR sem manifestações extra-articulares. Também tem sido demonstrada ativação do complemento em tais pacientes, e aqueles que posteriormente desenvolveram manifestações extra-articulares tinham baixos níveis de complemento C4 no momento do diagnóstico de AR. C4 baixo tem predito mortalidade em pacientes com vasculite associada a AR. Vasculite e outras manifestações extra-articulares severas ocorrem principalmente em pacientes com fator reumatoide positivo, e, por ocasião da atividade das manifestações extra-articulares, os níveis de fator reumatoide são maiores em tais pacientes comparados com pacientes controles com AR. Isto sugere um papel do fator reumatoide na formação do complexo imune circulante ativado, que está envolvido na patogênese das manifestações extra-articulares⁽⁹⁹⁾.

O impacto das manifestações extra-articulares sobre a mortalidade em geral pode estar diminuindo devido ao melhor manuseio da patologia⁽¹⁰⁰⁾. Entretanto, um estudo observacional realizado no Japão mostrou que a presença de doença intersticial pulmonar é um dos fatores de risco associado com aumento

da mortalidade em pacientes com AR ⁽¹⁰¹⁾. A mortalidade é relativamente alta em pacientes com AR com fibrose pulmonar ou bronquiectasias ⁽¹⁰²⁾. Tsuchiya *et al* ⁽¹⁰³⁾ indicaram que mais de 80% dos pacientes com doença pulmonar devido a AR morrem de complicações pulmonares.

Do mesmo modo, vários mecanismos fisiopatológicos têm sido sugeridos para as desordens respiratórias em AR. Elas têm sido atribuídas a uma variedade de fatores, incluindo: hiper-reatividade brônquica subjacente, anormalidades nos bronquíolos distais, associação com deficiência de α -1-antitripsina, infecções respiratórias recorrentes, ou tratamento com penicilamina que pode favorecer bronquiolite ⁽⁸³⁾.

A patogênese da doença pulmonar reumatoide, assim como da doença sistêmica, é desconhecida. Vários estudos têm mostrado uma associação entre gene HLA-DRB1 e manifestações extra-articulares de AR, assim como sobre a susceptibilidade e gravidade da doença ⁽¹⁰⁴⁾.

A razão pela qual paciente com artrite reumatoide desenvolve manifestações extra-articulares é desconhecida. O espectro das manifestações pulmonares de doença reumatoide é amplo, variando de pleurite e nódulos a doença intersticial. A prevalência de alterações pulmonares em pacientes com AR varia na literatura. Parte dessa variabilidade pode ser explicada pela base genética da população estudada, devido à influência de genes, tais como aqueles do HLA DR1 e DR4, no fenótipo da doença. Polimorfismos genéticos do alelo HLA-B40 e B54 estão associados com a presença de alterações pulmonares, especialmente fibrose e bronquiolite ^(105,106).

O HLA-DR4 está presente em cerca de 79% dos pacientes caucasianos com AR e acometimento exclusivamente articular. Pacientes com AR e fibrose pulmonar têm menos frequentemente HLA-DR4 (61%) ⁽¹⁰⁷⁾. O HLA-DQB1*0501 encontrava-se aumentado em pacientes com AR e doença das vias aéreas ⁽¹⁰⁸⁾. DQB1*0601 é mais comum em pacientes com bronquiectasias, com ou sem artrite reumatoide, mas significativa apenas em pacientes com AR e bronquiectasias ⁽¹⁰⁹⁾.

As manifestações extra-articulares na artrite reumatoide podem ter um impacto decisivo sobre a evolução da doença, inclusive aumentando a mortalidade prematura quando comparado a pacientes com doença reumatoide em geral. Graves manifestações extra-articulares ocorrem tanto em pacientes com doença diagnosticada recentemente quanto naqueles com doença de longa evolução. Preditores de manifestações extra-articulares incluem fatores clínicos, serológicos e genéticos⁽¹¹⁰⁾.

A determinação precoce no curso da doença se uma pessoa tem um risco maior de ter artropatia grave e destrutiva e manifestações extra-articulares pode levar a prevenção de ocorrência de danos articulares e sistêmicos irreversíveis⁽¹¹¹⁾.

As manifestações pulmonares na artrite reumatoide raramente são sintomáticas na fase inicial⁽⁹⁶⁾.

A radiografia de tórax tem baixa sensibilidade para detectar doença pulmonar intersticial⁽⁶⁹⁾.

Prova funcional respiratória incluindo a capacidade pulmonar de difusão de monóxido de carbono é mais sensível em revelar doença pulmonar intersticial. A presença de defeito restritivo não é elevada (5-15%), mas uma redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono foi observada em mais de 50% dos pacientes com AR⁽¹¹²⁾.

O melhor meio para um diagnóstico precoce de envolvimento pulmonar é o uso de tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR). Seu poder diagnóstico foi documentado em estudo no qual a TCAR mostrou doença pulmonar intersticial em cerca de 50% dos pacientes com artrite reumatoide, dos quais somente 10% tinham sintomas clinicamente significativos⁽¹⁰³⁾.

Uma vez que a população brasileira é geneticamente diversa, apresentando um padrão distinto de alelos AR e haplótipos, a pesquisa de alelos DR em

pacientes piauienses com comprometimento pulmonar pode contribuir para a avaliação prognóstica destes pacientes.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência do antígeno HLA-DR em um grupo de pacientes piauienses com artrite reumatoide.

2.1 OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar a frequência do antígeno HLA-DR em pacientes piauienses com artrite reumatoide com e sem comprometimento pulmonar.

3. METODOLOGIA

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O estudo foi realizado seguindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos contidas na Resolução nº 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, obtendo aprovação em 14 de julho de 2006, com número 089/2006.

Foi feito um contato prévio com o paciente ou responsável a fim de solicitar a autorização para participar do estudo, bem como oferecer todas as informações pertinentes. Posteriormente, o paciente respondeu a um questionário aplicado pela pesquisadora, assinou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e realizou os exames necessários ao estudo.

TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foi realizado um estudo prospectivo durante os anos de 2010 a 2013. A população alvo foi constituída de pacientes piauienses com AR acompanhados pela pesquisadora. Todos atenderam pelo menos a quatro dos sete critérios para classificação diagnóstica de AR estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ACR)⁽¹¹⁴⁾. Após a realização de exames complementares, os pacientes foram divididos em dois grupos:

- 1º grupo: Pacientes piauienses com artrite reumatoide clássica ou definida com comprometimento pulmonar evidenciado pela tomografia computadorizada de alta resolução de tórax e/ou prova funcional respiratória;
- 2º grupo: Pacientes piauienses com artrite reumatoide clássica ou definida e sem comprometimento pulmonar.

Quadro 3: Critérios diagnósticos da artrite reumatoide pelo ACR⁽¹¹⁴⁾

1. Rigidez matinal das articulações, por pelo menos uma hora
2. Artrite de três ou mais articulações, observada por médico
3. Artrite das articulações das mãos
4. Artrite simétrica
5. Nódulo reumatoide
6. Presença de Fator Reumatoide
7. Erosão óssea, ao exame radiográfico, e(ou) osteopenia justa-articular nas mãos ou punhos

Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes, pelo menos, durante seis semanas.

Métodos

Todos os participantes responderam a questionário padronizado e foram submetidos à pesquisa de fator reumatoide, tomografia de alta resolução de tórax, prova funcional respiratória e tipificação do HLA.

As variáveis sociodemográficas incluíam gênero, ou cor, idade atual, idade de início de AR, duração da doença, nível educacional, ocupação atual, hábito tabágico, local de residência. Gênero, referindo-se aquele com o qual a pessoa se identifica. Cor foi colhida por autoatribuição, no qual o sujeito escolhe o grupo do qual se considera membro⁽¹¹⁵⁾. Idade atual. Idade de início que foi definida como a idade na qual o paciente começou a apresentar dor, rigidez matinal maior típica

(> 1 hora) e inflamação assimétrica de articulações de mãos e/ou pés. Foram classificados em 5 faixas etárias: faixa 1 ($\leq$ 29 anos de idade), faixa 2 (30 a 39 anos), faixa 3 (40 a 49 anos), faixa 4 (50 a 59 anos) e faixa 5 ($\geq$ 60 anos de idade). Duração da doença é a diferença entre a idade de início dos sintomas e a data da entrevista. Nível educacional foi registrado em anos de estudo: <8 anos (incluindo aqueles que se declararam analfabetos ou haviam cursado ensino fundamental incompleto), 8 a 11 anos (haviam concluído o ensino fundamental e cursado o ensino médio de forma incompleta), 12 anos (pacientes que haviam concluído o ensino médio) e > 12 anos (pacientes que possuíam curso superior). Quanto à profissão, foram classificados segundo a Comissão Nacional de Atividades Econômicas⁽¹¹⁶⁾ em agricultura; educação; serviços domésticos; comércio; e outros que incluíam indústria de transformação, administração pública, outras atividades e serviços; saúde humana e serviços sociais; atividades profissionais, científicas e técnicas; artes, cultura e recreação; alimentação e alojamento; transportes; indústria extrativista. O hábito tabágico foi classificado como atual, anterior e ausente, naqueles que nunca fumaram. O local de residência foi classificado em dois grupos: na Região Integrada de Desenvolvimento – RIDE Grande Teresina, que inclui os municípios piauienses de Altos, Beditinos, Coivaras, Curralinhos, Demerval Lobão, José de Freitas, Lagoa Alegre, Lagoa do Piauí, Miguel Leão, Monsenhor Gil, Pau D'Arco, União e Teresina, além do município maranhense de Timon, e outras cidades do interior do estado.

Foram pesquisadas manifestações extra-articulares: úlceras cutâneas, fenômeno de Raynaud, nódulos e sintomatologia respiratória (dor torácica, dispneia, tosse seca ou produtiva). Os pacientes foram indagados sobre a presença de Diabetes *mellitus*, definido como dosagem de glicose sérica >126mg/dl ou uso de hipoglicemiante.

Na avaliação laboratorial relevante para AR, foi avaliado o nível de hemoglobina e pesquisado o fator reumatoide. O fator reumatoide foi considerado positivo com valor superior a 1:40 (teste de aglutinação látex).

Erosões foram definidas como presença de defeito ósseo cortical característico de AR e visto por dois especialistas, sendo um reumatologista e um radiologista, usando o score de Sharp⁽¹¹⁷⁾.

Sobre o tratamento, os pacientes foram perguntados sobre uso atual de corticosteroides, metotrexate ou outras drogas modificadoras de doença, tais como sulfassalazina, leflunomida, antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), e terapia biológica.

Para estabelecer a presença ou não de comprometimento pulmonar, os pacientes realizaram tomografia computadorizada de alta resolução de tórax (TCAR) e prova funcional respiratória, considerando-se com comprometimento pulmonar aqueles que apresentaram alterações na TCAR, alterações na prova funcional respiratória ou em ambas.

Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax

Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada (TCAR) de alta resolução, em decúbito dorsal, utilizando-se tomógrafos da marca Siemens Somatom SpiritT 2 canais e GE Healthcare LightSpeed Pro.16 canais. Utilizou-se a seguinte técnica: os cortes axiais foram obtidos em inspiração máxima, com cortes de espessura de 1 a 2 mm, intervalo de tempo de 500 ms- 1,5 segundo, incremento de 10 mm, reconstrução da imagem com matriz de alta resolução (512 x 512), nível médio da janela de -700 a -1.000 HU para avaliação do parênquima pulmonar, com largura de janela de 1.000 HU. Para a avaliação do mediastino, foi utilizada uma janela em torno de 30-50 HU, com largura de janela de 400H com 120 Kvp e amperagem modulada automaticamente (120 a 250 mA). Não foi administrado meio de contraste iodado intravenoso (IV) em nenhuma fase do exame. Alguns exames apresentavam reformatações multiplanares. As tomografias foram lidas por dois radiologistas, os quais não estavam cientes dos demais dados dos pacientes. Cada um dos achados foi codificado como ausente ou presente: bronquiectasia (incluindo também cistos aéreos), fibrose (incluindo

também faveolamento), pleurite (incluindo derrame, espessamento e fibrose pleural), pneumonite (lesão em vidro fosco), atelectasia pulmonar (incluindo redução de expansibilidade pulmonar) e nódulos.

Prova funcional respiratória

Todos os pacientes foram submetidos a exames espirométricos realizados no Sistema de Avaliação Pulmonar Beatrice – PC. Os valores obtidos foram integrados a um sistema de computação que comparou os resultados obtidos com os valores previstos para pacientes normais levando em consideração a idade, sexo e altura (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT). Os valores de referência foram os propostos por PEREIRA e cols⁽¹¹⁸⁾. Até 12 horas antes da realização dos exames os pacientes não usaram drogas broncodilatadoras. O estudo da função pulmonar incluiu determinação da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), VEF1/CVF e FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado médio na faixa intermediária da CVF, isto é, entre 25 e 75% da curva de CVF). Os resultados foram classificados de acordo com o I Consenso Brasileiro sobre Espirometria⁽¹¹⁸⁾, e II Consenso Brasileiro sobre Espirometria⁽¹¹⁹⁾ adotados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Um distúrbio restritivo é caracterizado fisiologicamente por redução na capacidade pulmonar total (CPT, que não pode ser medida pela prova funcional espirométrica). Quando não se dispõe da medida da CPT, um distúrbio restritivo é inferido por: a) CV e CVF reduzidas (abaixo do limite inferior previsto); b) relações VEF1/CVF% e FEF_{25-75%}/CVF normais ou elevadas, ou seja, pode haver expiração rápida de um volume reduzido de ar.

Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) pode ser definido como uma redução desproporcional dos fluxos máximos com respeito ao volume máximo (CVF) que pode ser eliminado. O VEF1 e a razão VEF1/CVF% são os índices mais usados e melhor padronizados para caracterizar a presença de distúrbio obstrutivo.

Redução do VEF1 na presença da razão VEF1/CVF% reduzida define um distúrbio obstrutivo. Redução da razão VEF1/CVF% em sintomáticos respiratórios, mesmo com VEF1% normal, define igualmente distúrbio obstrutivo⁽¹¹⁸⁾.

Distúrbio ventilatório misto ou combinado ocorre na presença de DVO, quando a CVF é reduzida antes e após broncodilatador.

Quadro 4: Classificação dos Distúrbios Ventilatórios segundo a gravidade

Grau	CVF % do previsto	VEF1 % do previsto	VEF1/CVF % do previsto
Leve	60-LI	60-LI	60-LI
Moderado	51-59	41-59	41-59
Grave	≤ 50	≤ 40	≤ 40

LI – limite inferior⁽¹¹⁸⁾

Tipagem do HLA

EXTRAÇÃO DE DNA

A extração de DNA genômico foi elaborada, a partir de 4 mL de sangue periférico, colhidos em frasco de vacutainer, com EDTA 15% como anticoagulante, pela Metodologia GE Healthcare Illustra Blood.

GENOTIPAGEM DO ALELO HLA

Tipagem e subtipagem dos alelos do HLA-DRB1 através da reação em cadeia da polimerase por sequências específicas de “primers” (PCR-SSP)

A genotipagem do HLA-DR/Classe II foi realizada através da técnica de amplificação pela Reação em Cadeia de Polimerase, utilizando sequências específicas de primers e seguindo a metodologia do fabricante(**MICRO SSP HLA DNA Typing Trays da ONE LAMBDA, Inc. California**).

Após a reação de amplificação, o material foi submetido a Eletroforese em gel de agarose permitindo que o DNA migrasse para a parte positiva da cuba de eletroforese, após submetido a um campo elétrico. Ao término da corrida, deu-se a fotodocumentação quando o DNA foi exposto a uma luz ultravioleta que reage na presença do corante brometo de etídeo, permitindo sua visualização. A leitura foi feita por meio de Software HLA Fusion, sendo constatada a presença ou ausência de alelos ou grupos de alelos HLA-DR, segundo os seus padrões de amplificação específicos.

Princípio

A metodologia de PCR-SSP baseia-se no princípio de que primers de oligonucleotídeos (Adenina, Guanina, Citosina e Timina), que são as bases de um DNA humano com correspondência completa, são utilizados na forma mais eficaz para amplificar uma sequência alvo do que um primer de oligonucleotídeos sem correspondência por Taq recombinante. Os pares de primers são concebidos para apresentar apenas correspondências perfeitas com um único alelo ou grupo de alelos. Sob condições de PCR estritamente controladas, os pares de primers com correspondência perfeita traduzem-se na amplificação de sequência alvo, ou seja, um resultado positivo, enquanto que pares de primers sem correspondência não se traduzem em amplificação, ou seja, um resultado negativo.

Depois do processo de PCR, os fragmentos de DNA amplificados foram separados por eletrofores em gel de agarose e visualizados por coloração de Brometo de Etídeo e exposição à luz ultravioleta de um transluminador.

A interpretação dos resultados PCR-SSP baseia-se na presença ou ausência de um fragmento de DNA amplificado específico. Dado que a amplificação durante a reação de PCR pode ser influenciada adversamente por vários fatores (como erros de pipetagem, DNA de qualidade deficiente e presença de inibidores) e para garantir a qualidade do DNA, é necessário o uso de quantificadores de ácidos nucleicos, onde conseguem detectar a concentração

que se encontra o DNA (o kit para Detecção de HLA One Lambda pede em torno 25-200 ng/ul, preferencialmente 100 ng/ul com um rácio de A260/A280 de 1,65 a 1,80). É através desta concentração e da pureza do DNA que se evita bandas fracas, ausentes e até mesmo duvidosas.

Existe um par de primers de controle-interno incluído em todas as reações de PCR. O par de primers do controle amplifica uma região conservada do gene da β -globina humana, que está presente em todas as amostras de DNA. Este controle prova a integridade da reação de PCR. Os fragmentos de DNA amplificados dos pares de primers específicos são menores do que o produto de pares de primers de controle interno, que são maiores.

Após a luz ultravioleta, as imagens são transmitidas através de um transluminador para um computador onde serão visualizadas as imagens e foto documentadas e armazenadas também na memória do mesmo. A leitura é feita através de Software HLA Fusion, onde é fornecido o local da amplificação ao software e o mesmo resulta a tipagem ou também pelo Mapa de Trabalho Worksheet, onde é detectada manualmente a amplificação e então procurando a localização da mesma pelo mapa, sendo, portanto, mais trabalhosa, específica e utilizada quando houver falhas no software (o mesmo não detecta o alelo ou fica na imprecisão). Sempre ao fazer a leitura deve atualizá-la juntamente com o lote do kit no site do fabricante.

MÉTODO ESTATÍSTICO

Os dados foram tabulados e processados no software Statistical Package for the Social Sciences 13.0 (SPSS).

Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o cálculo de tendência central por meio da média e mediana, e de dispersão por meio do desvio padrão. O nível de significância adotado foi ($p < 0,05$).

As frequências dos subtipos observadas em pacientes com envolvimento e sem envolvimento pulmonar foram comparadas através do teste de Qui-quadrado com correção de Yates.

O Odds Ratio OR (com Intervalo de Confiança IC) foi determinado para efeito do HLA-DRB1*07 e HLA-DRB1*03 sobre comprometimento pulmonar, grau de liberdade 95%.

Utilizamos, ainda, os testes de Fisher e Mann-Whitney.

4.RESULTADOS

4.1. PACIENTES SELECIONADOS

No total foram avaliados 97 pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para AR.

Todos os pacientes incluídos no estudo eram piauienses, acompanhados no Hospital Getúlio Vargas, Teresina, Piauí, hospital auxiliar de ensino da Universidade Federal do Piauí.

4.2. RESULTADOS

Foram avaliados 97 pacientes, sendo 85 indivíduos do sexo feminino (88,0%) e 12 (12,0%) do sexo masculino. A relação de mulheres para cada homem foi de 7,08:1 (F/M: 7,08/1). Setenta e quatro pacientes (76,0%) se autodenominaram não caucasoides e os outros 24,0% como caucasoides.

A média geral das idades no momento da entrevista, sexo feminino e masculino, foi de $47,3 \pm 11,18$ (amplitude de 22 – 83 anos) e no início dos sintomas foi de $39,7 \pm 12,22$ (amplitude de 11 a 77 anos).

A distribuição das idades de início dos sintomas de AR foi de dezenove pacientes (20,21%) na faixa etária 1 (≤ 29 anos), 25 (26,60%) na 2 (30-39 anos), 29 (30,85%) na 3 (40-49 anos), 16 (17,02%) na 4 (50-59 anos) e 5 (5,32%) na faixa etária 5 (≥ 60 anos) e 03 pacientes não souberam informar. A idade no momento da entrevista, distribuída em diferentes faixas etárias, está descrita na figura 1. Foram encontrados seis (6,18%) pacientes na faixa etária 1, 16 (16,5%) na faixa etária 2, 33 (34,02%) pacientes na faixa etária 3, 32 (33,0%) pacientes na faixa etária 4 e dez (10,3%) pacientes na faixa etária 5 (Figura 1).

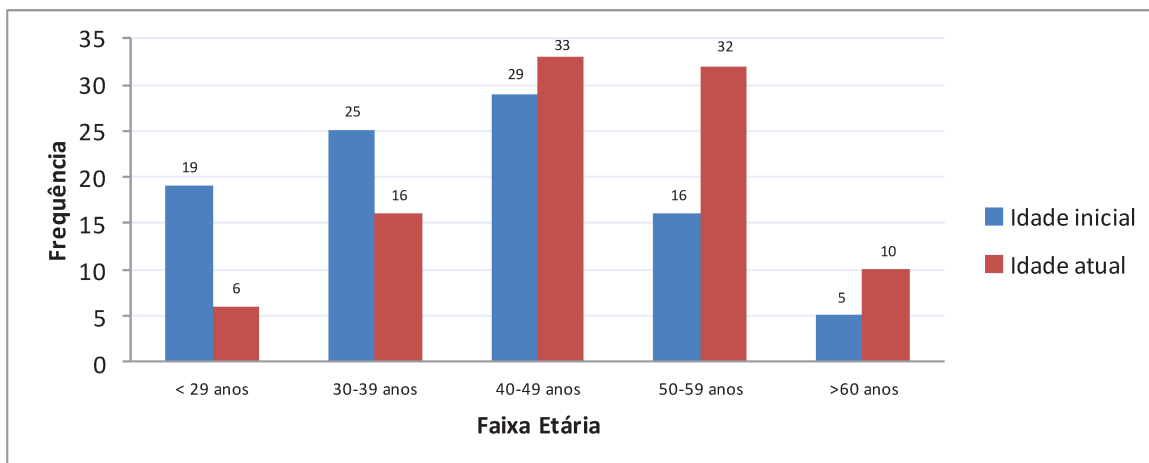


Figura 2. Idade de início dos sintomas e no momento da entrevista, distribuída em diferentes faixas etárias.

O tempo de evolução variou de 06 meses a 33 anos, com média de $7,72 \pm 7,79$ anos.

Analisando o nível educacional, encontramos 48 pacientes (49,5%) que se declararam analfabetos ou haviam cursado ensino fundamental incompleto (< 8 anos), 21 pacientes (21,6%) que haviam concluído o ensino fundamental e que havia cursado o ensino médio de forma incompleta (8 a 11 anos), 15 pacientes (15,5%) que haviam concluído o ensino médio (12 anos) e 13 (13,4%) que possuíam curso superior (mais de 12 anos).

Vinte e nove pacientes (30,0%) trabalhavam na agricultura, 11 (11,0%) em educação, 34 (35,0%) em serviços domésticos, 06 (6,0%) no comércio, 03 (3,0%) em saúde humana e serviços sociais e 14 (15,0%) possuíam atividades diversas.

Perguntados sobre hábito tabágico, 08 pacientes (8,0%) afirmaram fumar atualmente, 30 (31,0%) fumaram no passado e 59 (61,0%) nunca haviam fumado.

Trinta e nove pacientes (40%) residiam na RIDE Grande Teresina, capital do Estado, e 58 (60%) residiam em outras cidades do interior do estado. As principais características epidemiológicas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. AR – Caracterização epidemiológica em 97 pacientes.

F:M	85:12
Caucasoide: não caucasóide	23 : 74
Idade média (anos)	47,3 ± 11,18
Duração média da doença (anos)	7,73 ± 7,79
Residência	
RIDE Teresina	39 (40%)
Interior do estado	58 (60%)
Profissão	
Agricultura	29 (30,0%)
Serviços domésticos	34 (35,0%)
Educação	11 (11,0%)
Comércio	06 (6,0%)
Saúde humana	03 (3,0%)
Outras atividades	14 (15,0%)
Tabagismo	
Atual	08 (8,0%)
Passado	30 (31,0%)
Ausente	59 (61,0%)

As manifestações clínico-laboratoriais estão descritas, com os respectivos percentuais, na tabela 2.

Tabela 2. AR – Caracterização clínico-laboratorial de 97 pacientes.

Manifestações clínicas/ Laboratoriais	n	%
Sintomatologia pulmonar	35	36,1
Dispneia	19	20,0
Dor torácica	13	13,0
Tosse seca	11	11,0
Tosse produtiva	10	10,0
Nódulos reumatoides	18	19,0
Úlceras cutâneas	05	5,0
Fenômeno de Raynaud	04	4,0
Fator reumatoide positivo	84	87,0
Erosões ósseas	59	61,0
Anemia	32	33,0
Diabetes mellitus	06	6,0

Dos pacientes estudados, 84 (87,0%) apresentavam pesquisa de fator reumatoide positiva.

Avaliando o uso de drogas remissivas ou modificadoras de doença, 16 pacientes (16,6%) não estavam em uso de qualquer medicação, 02 (2,08%) estavam em uso de sulfassalazina, 04 (4,16%) estavam em uso de biológicos, 17 (17,7%) estavam em uso de leflunomida, 42 (43,75%) faziam uso de metotrexato e 46 (47,92%) usavam sulfato de hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina.

Quando realizaram prova funcional respiratória, encontramos 65 (67,0%) dos exames normais, 12 (12,0%) com distúrbio ventilatório restritivo, 18 (19,0%) com distúrbio ventilatório obstrutivo e 2 (2,0%) com distúrbio misto.

Tabela 3. Estudo de função pulmonar em 97 pacientes com AR.

Distúrbio ventilatório	n	%
Normal	65	67,0
Restritivo	12	12,0
Obstrutivo	18	19,0
Misto	02	2,0

Na tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, encontramos exames normais em 57 (59,0%) pacientes, presença de nódulos em 12 pacientes (12,0%) e fibrose em 31 (32,0%) pacientes.

Demais alterações encontradas com os respectivos percentuais estão na tabela 4.

Tabela 4. Alterações a tomografia computadorizada de alta resolução de tórax encontradas em grupo de pacientes com AR, Piauí (97 pacientes).

Alteração radiológica	n	%
Fibrose pulmonar	31	32,0
Nódulo reumatoide	12	12,0
Bronquiectasia	05	5,0
Comprometimento pleural	05	5,0
Pneumoconiose	01	1,0
Pneumonia intersticial	01	1,0
Granuloma residual	10	10,0

O antígeno HLA mais frequentemente encontrado foi o HLA-DRB4*01 presente em 52,6% dos pacientes, seguido pelo HLA-DRB1*04, em 43,3%, o HLA-

DRB3 em 22,7% e o HLA-DRB1*01 e HLA-DRB1*13, ambos em 20,6% dos pacientes.

A tipificação do HLA-DR está na tabela 5.

Tabela 5. AR – Frequência dos antígenos HLA-DR em 97 pacientes.

Antígenos HLA	N	%
DRB4*01	51	52,6
DRB1*04	42	43,3
DRB3	22	22,7
DRB1*01	20	20,6
DRB1*13	20	20,6
DRB5	19	19,6
DRB1*11	18	18,6
DRB1*07	15	15,5
DRB1*15	11	11,3
DRB1*16	10	10,3
DRB3*02	10	10,3
DRB1*08	09	9,3
DRB1*03	08	8,2
DRB1*14	08	8,2
DRB3*0218	06	6,2
DRB1*10	05	5,2
DRB1*12	05	5,2
DRB3*0107	05	5,2
DRB1*09	04	4,1
DRB4	04	4,1
DRB3*01	02	2,1
DRB5*01	01	1,1
DRB5*0113	01	1,1
DRB5*01	01	1,1

A prevalência de pacientes com comprometimento pulmonar foi de 55,7% (intervalo de confiança de 95%: 45,8% a 65,5%).

Tabela 6. Distribuição dos pacientes de acordo com sexo e comprometimento pulmonar

Sexo	Comprometimento pulmonar		
	Não	Sim	Total
Feminino	39	46	85
Masculino	04	08	12
Total	43	54	97

A tipificação do HLA em pacientes com e sem comprometimento pulmonar está na tabela 7.

Tabela 7. AR – Tipificação do HLA em pacientes com e sem comprometimento pulmonar

HLA		Comprometimento pulmonar				Qui-quadrado	p-valor
		Ausente	%	Presente	%		
HLA-DRB1:01	Ausente	36	46,8	41	53,2	,889	0,346
	Presente	7	35,0	13	65,0		
HLA-DRB1:03	Ausente	37	41,6	52	54,4	3,323	0,068
	Presente	6	75,0	2	25,0		
HLA-DRB1:04	Ausente	28	50,9	27	49,1	2,228	0,136
	Presente	15	35,7	27	64,3		
HLA-DRB1:07	Ausente	33	40,2	49	59,8	3,587	0,058
	Presente	10	66,7	5	33,3		
HLA-DRB1:08	Ausente	39	44,3	49	55,7	0,000	0,994
	Presente	4	44,4	5	55,6		
HLA-DRB1:09	Ausente	41	44,1	52	55,9	0,054	0,816
	Presente	2	50,0	2	50,0		
HLA-DRB1:10	Ausente	41	44,6	51	54,4	0,040	0,841
	Presente	2	60,0	3	60,0		
HLA-DRB1:11	Ausente	33	41,8	46	58,2	1,129	0,288
	Presente	10	55,6	8	44,4		
HLA-DRB1:12	Ausente	40	43,5	52	56,5	0,525	0,469
	Presente	3	60,0	2	40,0		
HLA-DRB1:13	Ausente	37	48,1	40	51,9	2,096	0,148
	Presente	6	30,0	14	70,0		
HLA-DRB1:14	Ausente	39	43,8	50	56,2	0,114	0,736
	Presente	4	50,0	4	50,0		
HLA-DRB1:15	Ausente	38	44,2	48	55,8	0,006	0,936
	Presente	5	45,5	6	54,5		
HLA-DRB1:16	Ausente	38	43,7	49	56,3	0,145	0,703
	Presente	5	50,0	5	50,0		
HLA-DRB3	Ausente	33	44,0	42	56,0	0,015	0,904
	Presente	10	45,5	12	54,5		
HLA-DRB3:01	Ausente	41	43,2	54	56,8	2,565	0,109
	Presente	2	100,0	0	0		
HLA-DRB3:0107	Ausente	40	43,5	52	56,5	0,525	0,469
	Presente	3	60,0	2	40,0		

HLA		Comprometimento pulmonar					
		Ausente	%	Presente	%	Qui-quadrado	p-valor
HLA-DRB3:02	Ausente	40	46,0	47	54,0	0,928	0,335
	Presente	3	30,0	7	70,0		
HLA-DRB3:0218	Ausente	39	42,9	52	57,1	1,293	0,255
	Presente	4	66,7	1	33,3		
HLA-DRB4	Ausente	42	45,2	51	54,8	0,632	0,427
	Presente	1	25,0	3	75,0		
HLA-DRB4:01	Ausente	21	45,7	25	54,3	0,062	0,803
	Presente	22	43,1	29	56,9		
HLA-DRB5	Ausente	33	42,3	45	57,7	0,660	0,417
	Presente	10	52,6	9	47,4		
HLA-DRB5:01	Ausente	43	454,8	53	55,2	0,805	0,370
	Presente	0	0	1	100,0		
HLA-DRB5:0113	Ausente	42	43,8	54	56,2	1,269	0,260
	Presente	1	100,0	0	0		

ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA COMPROMETIMENTO PULMONAR (DESFECHO)

Podemos afirmar as relações da seguinte forma:

- (1) A presença de HLA-DRB1*03 reduziu em 82,7% a probabilidade de um paciente com AR apresentar comprometimento pulmonar;
- (2) A presença de HLA-DRB1*07 reduziu a probabilidade de que um paciente ter comprometimento pulmonar em 75,2%;
- (3) A presença de HLA-DRB1*11 reduziu em 63,3% a probabilidade de um paciente com AR apresentar comprometimento pulmonar;
- (4) A ausência ao mesmo tempo de HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*07 e HLA-DRB1*11 aumenta em pouco mais de duas vezes a probabilidade de um paciente com AR apresentar comprometimento pulmonar, conforme o coeficiente da constante, que é significativo na etapa 3 deste modelo.

Tabela 8. Análise de regressão logística para comprometimento pulmonar

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP (B)	
								Lower	Upper
Step 1	DRB1*07(1)	-1,088	,592	3,378	1	,066	,337	,105	1,075
	Constant	,395	,225	3,082	1	,079	1,485		
Step 2	DRB1*03(1)	-1,515	,854	3,152	1	,076	,220	,041	1,171
	DRB1*07(1)	-1,145	,600	3,646	1	,056	,318	,098	1,031
	Constant	,524	,238	4,834	1	,028	1,689		
Step 3	DRB1*03(1)	-1,757	,869	4,092	1	,043	,173	,031	,947
	DRB1*07(1)	-1,395	,619	5,068	1	,024	,248	,074	,835
	DRB1*11(1)	-1,003	,553	3,290	1	,070	,367	,124	1,084
	Constant	,780	,284	7,520	1	,006	2,182		

ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (DESFECHO)

A presença de HLA-DRB1*11 reduziu a probabilidade de ocorrer tomografia computadorizada alterada nesses pacientes em cerca de 70,6%.

Embora o coeficiente de HLA-DRB1*03 não seja significativo ao nível de 5% de probabilidade do erro tipo 1, é possível que o tamanho da amostra tenha afetado o poder do teste, de modo que uma amostra com tamanho maior que a atual pesquisa pode esclarecer esta questão.

ANÁLISE MULTINOMIAL PARA O DESFECHO TOMOGRAFIA

Tabela 9. Analise multinominal para desfecho tomografia

TC Tipo ^a		B	Std error	Wald	DF	Sig.	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp (b)	
								Lower Bound	Upper Bound
Nódulo	Intercept	-2,766	1,552	3,177	1	,075			
	DRB1*03=,00	,127	1,156	,012	1	,913	1,135	,118	10,942
	DRB1*03=1,00	0 ^b	-	-	0	-	-	-	-
	DRB1*11=,00	,820	1,125	,531	1	,466	2,270	,250	20,582
	DRB1*11=1,00	0 ^b	-	-	0	-	-	-	-
Fibrose	Intercept	19,517	,636	941,112	1	,000	-	-	-
	DRB1*03=,00	17,977	,000	-	1	-	6,416E7	6,416E7	6,416E7
	DRB1*03=1,00	0 ^b	-	-	0	-	-	-	-
	DRB1*11=,00	1,262	,684	3,405	1	,065	3,532	,925	13,489
	DRB1*11=1,00	0 ^b	-	-	0	-	-	-	-

a. The reference category is: Normal.

O efeito do HLA-DRB1*03 está associado à proteção do diagnóstico de fibrose pulmonar, porém devido a sua baixa frequência, não se pode precisar ao certo o valor do seu coeficiente, devido a ausência de casos com fibrose e presença de HLA-DRB1*03, como pode ser observado na tabela abaixo.

Tabela 10. Efeito de HLA-DRB1*03 sobre fibrose pulmonar

		TC tipo					
		Normal		Nódulo		Fibrose	
		Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
DRB1*03	Não	51	57,3%	7	7,9%	31	34,8%
	Sim	7	87,5%	1	12,5%	0	,0%

ANÁLISE DE CORRESPONDÊNCIA

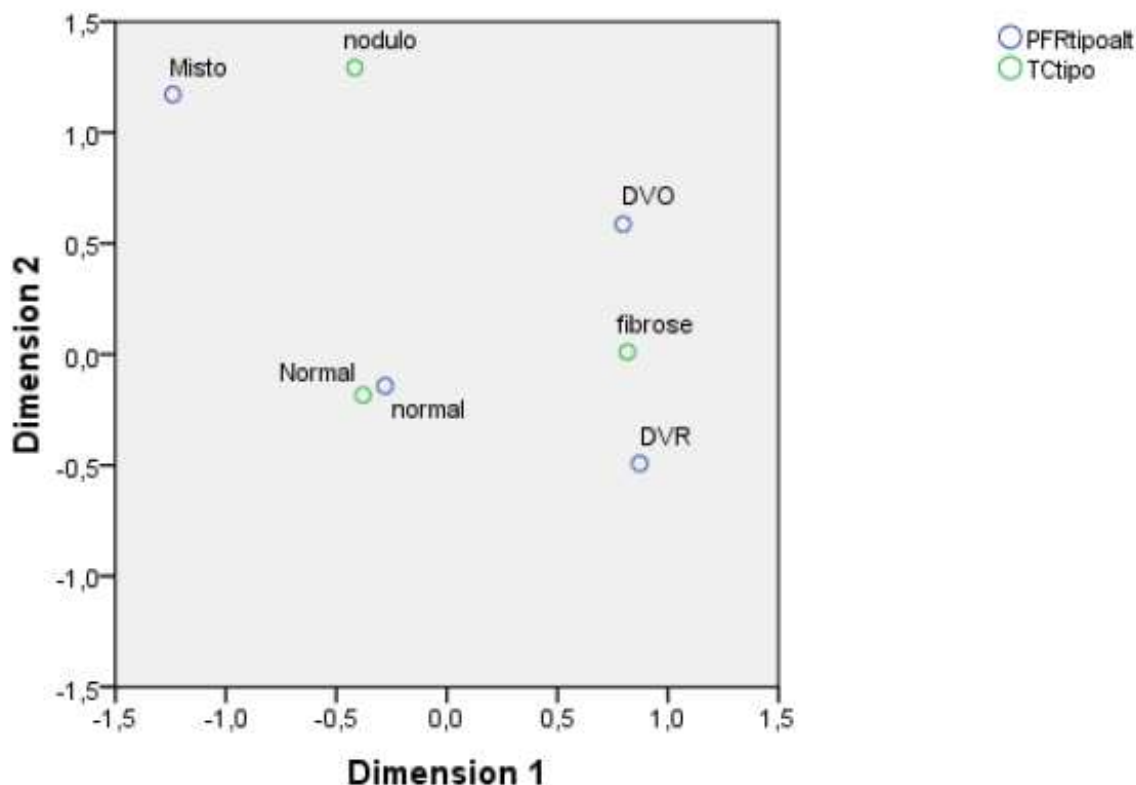


Gráfico 1. Correspondência entre fibrose, nódulo e TCAR normal e DVO, DVR ou DVM.

COMENTÁRIO TÉCNICO: A análise de correspondência agrupa fibrose com DVO ou DVR, assim como nódulo com distúrbio ventilatório misto, sendo consistente com o diagnóstico de normal em ambos os métodos.

OBSERVAÇÃO: NÃO HOUVE EFEITO SIGNIFICATIVO DE QUALQUER ALELO DE HLA SOBRE A PROVA FUNCIONAL RESPIRATÓRIA (DESFECHO) NA ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA.

5. DISCUSSÃO

O polimorfismo dos diferentes genes HLA contribui para que alguns alelos estejam primariamente associados à artrite reumatoide em certas populações, mas não em todas. Uma análise visando relacionar estes genes com uma patologia requer, portanto, um grupo o mais homogêneo possível do ponto de vista étnico e com doença bem definida, razão pela qual se optou por avaliar pacientes piauienses. A seleção deste estudo baseou-se nos critérios da ACR para artrite reumatoide⁽⁹⁴⁾, tomando-se o cuidado de só incluir pacientes com doença definida, para diminuir o risco de doentes com quadro de artrite inflamatória que poderiam evoluir para outras doenças. O fato de nossa casuística contar com pacientes com longo tempo de evolução (média de 7,3 anos), portanto com acompanhamento clínico longitudinal, colaborou para que esta seleção fosse mais precisa. Esta seleção rigorosa foi fundamentada por observações anteriores que encontraram diferentes antígenos de histocompatibilidade em pacientes com AR e outras artrites inflamatórias. Assim, GOUGH *et al.*⁽¹²⁰⁾ estudando pacientes com artrite inflamatória, observaram, nestes, resultados de genotipagem diferentes daqueles com AR comprovada. KAARELA *et al.*⁽¹²¹⁾ encontraram, em pacientes classificados primariamente como tendo AR soronegativa, outras artrites inflamatórias durante a evolução.

A América Latina apresenta características demográficas bastante complexas, decorrentes de sua origem multiétnica, herança colonial e padrões de imigração. A interação desses fatores resultou em uma população altamente miscigenada, que varia entre os diferentes países da região, com uma ampla variabilidade de expressão genética⁽¹²²⁻¹²⁴⁾.

O aumento da prevalência de doenças crônicas na América Latina e Caribe tem sido atribuído a diversas causas, incluindo o envelhecimento da população e fatores de estilo de vida, como tabagismo, inatividade física e excesso de ingestão alcoólica⁽¹²⁵⁾. O envelhecimento da população da América Latina é rápido quando comparado com a América do Norte e Europa⁽¹²⁶⁾. Além disso, coincidindo com o envelhecimento da população, há as desigualdades sociais criadas pela pobreza

sustentada, desemprego, violência e má nutrição⁽¹²⁵⁾. Isto tudo está relacionado com piores resultados⁽¹²⁶⁾.

Dados sobre a incidência e prevalência, bem como sobre as características de AR nas populações dos países latino-americanos, são escassos. Ao analisar resultados de estudos sobre AR realizados em países em desenvolvimento, deve-se ter em mente que as características da doença podem ser afetadas pelos aspectos socioeconômicos demográficos e dos sistemas de saúde desses países⁽¹²⁷⁾.

A proporção entre os gêneros em nosso estudo foi parecida com a coorte de Brasília com 87,6% de mulheres para 12,4% de homens⁽¹²⁸⁾ e com o estudo de São Paulo onde o sexo feminino representou 86% dos casos⁽¹²⁹⁾, mas muito diferente da proporção observada nos Estados Unidos e na Europa, cuja média é 3:1⁽¹³⁰⁾. Estudos na América Latina mostram dados intermediários, com estudo realizado na Colômbia mostrando o sexo feminino responsável por 83,9% dos casos⁽¹³¹⁾, e em argentinos (5,2:1)⁽¹³²⁾ é muito semelhante ao índice cubano (5,5:1)⁽¹³³⁾. Estes dados sugerem que as mulheres latino-americanas tem maior probabilidade do que os homens de apresentarem AR quando comparadas com mulheres dos Estados Unidos e Europa⁽¹³⁰⁾. Tal diferença é de grande importância, uma vez que o gênero como preditor de prognóstico de AR tem evocado grande interesse ao longo das últimas décadas⁽¹²⁸⁾. Não há consenso sobre diferença de apresentação de AR entre homens e mulheres, mas estudos recentes sugerem que mulheres são menos propensas a atingir remissão mediante tratamento⁽¹³⁴⁾. Outros estudos sugerem que o gênero masculino seja fator de risco para nódulos pulmonares⁽⁴⁾, derrame pleural⁽⁸⁹⁾ e doença pulmonar intersticial⁽⁷³⁾.

Quanto ao grupo étnico, predominaram os autodenominados não caucasoídes, refletindo a composição da população piauiense, que é composta por 69% de pardos, 7% negros e 24% de brancos⁽¹³⁵⁾. No estudo de São Paulo a maioria dos pacientes era de origem caucasoíde (70%)⁽¹²⁹⁾, assim como na coorte

de Brasília onde predominaram os brancos (caucasianos), seguidos de perto pelos afro-latino-americanos e mestiços⁽¹²⁸⁾.

A média de idade dos pacientes deste estudo de 47,3 anos ($\pm 11,8$) é inferior à encontrada em estudo realizado em São Paulo de 53,7 anos⁽¹²⁹⁾.

A média de idade de início da sintomatologia foi de $39,7 \pm 12,2$ anos com duração média de $7,70 \pm 7,67$ anos. Idade de início e duração da doença são variáveis inter-relacionadas que modificam a expressão da doença, por exemplo, uma duração de mais de 10 anos é associada com o desenvolvimento de placa aterosclerótica na carótida⁽¹³⁶⁾ e ateromatose subclínica na femoral⁽¹³⁷⁾. A média de idade de início foi inferior à relatada em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial do Hospital Universitário de Brasília⁽¹²⁸⁾ que foi de 45,64 anos ($\pm 14,51$), assim como inferior a idade média de início encontrada em estudo realizado em Cascavel, PR, que foi de $47,6 \pm 16,7$ anos⁽¹³⁸⁾.

A escolaridade média da população avaliada foi de 71,1% dos pacientes com menos de 12 anos de educação formal, 15,5% com 12 anos e 13,4% com mais de 12 anos, comparável a coorte de Brasília⁽¹⁰⁸⁾ e a estudo realizado em Curitiba, PR⁽¹³⁹⁾. Analisando o local de residência e profissão, verificamos que 60% residem em pequenos centros urbanos, 30% tem atividades na agricultura e 36% atividades domésticas, isto é, realizam trabalhos domésticos em suas casas ou trabalham como domésticas. Estas informações são relevantes, pois parece haver relação entre local de residência, nível socioeconômico, anos de educação e o prognóstico de AR⁽¹²⁸⁾. Realmente, a concordância entre gêmeos monozigóticos de apenas 12% a 15%^(140,141) sugere que existem fatores ambientais também envolvidos no desenvolvimento da doença. Cresce o número de evidências que indicam que o status socioeconômico é fator de risco para AR⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾, mas outros estudos não encontraram a associação^(145,146). Fatores socioeconômicos podem influenciar o risco de desenvolvimento de AR de diversas maneiras. Por exemplo, exposição a agentes nocivos pode estar relacionada com

fatores ocupacionais, residenciais e de estilo de vida, que podem, por sua vez, depender do nível socioeconômico⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾.

Em nosso estudo, agricultura e trabalhos domésticos foram as atividades mais frequentes. Não podemos esquecer que 60% dos pacientes residem em pequenos centros, com poucas opções de trabalho, e que, na América Latina, há desigualdades entre os sexos, e uma das desigualdades está relacionada ao trabalho. Além disso, ao longo da história, as mulheres têm sido relegadas a trabalhos domésticos⁽¹⁵¹⁾. É amplamente aceito que o sexo feminino é fator de risco para doença autoimune, inclusive artrite reumatoide. Como o sexo feminino é relacionado tanto a trabalhos domésticos quanto a artrite reumatoide, estudos prospectivos são necessários para estabelecer se o status ocupacional é um fator de risco para artrite reumatoide⁽¹³¹⁾.

Estudos sobre diferenças de gênero no uso de fumo na América Latina encontraram maior consumo entre homens. Também na América Latina, Goeldner *et al*⁽¹⁵²⁾ descobriram que mulheres expostas ao fumo têm uma taxa elevada de altos títulos de anti-CCP. Da mesma forma, em estudos anteriores, o fumo foi identificado como fator de risco para AR⁽¹⁵³⁾. Estudo realizado em Amsterdam mostrou que fatores modificáveis de estilo de vida, tais como fumo e sobrepeso, podem contribuir de forma importante para desenvolvimento de artrite em indivíduos com autoanticorpos positivos⁽¹⁵⁴⁾. Encontramos tabagismo, atual ou anterior, em 39,0% dos pacientes; 58,55% dos pacientes homens fumavam ou haviam fumado, contra 36,47% das mulheres com AR estudadas.

O início imediato do tratamento é importante para diminuir a atividade da doença e prevenir lesões que podem gerar incapacidades funcionais. Esse tratamento pode ser não medicamentoso, sintomático e com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD).

Com relação às DMCD, 42 pacientes (43,75%) utilizavam o metotrexato (MTX). O MTX é recomendado para todos os pacientes diagnosticados com AR, independentemente da duração da doença. Ele é considerado o fármaco padrão

para o tratamento de AR (2,155). Quarenta e seis pacientes (47,92%) utilizavam cloroquina. Esse medicamento é recomendado para aqueles que não apresentam prognóstico ruim e nos quais a doença apresenta-se em baixa atividade⁽¹³⁸⁾. Justifica-se o alto percentual de pacientes em uso de cloroquina pelo seu baixo custo.

A avaliação radiológica do comprometimento articular foi obtida em todos os pacientes e 59 (60,8%) apresentavam erosões ósseas.

Anemia esteve presente em 32% dos pacientes. Anemia de doença crônica é responsável por 60% das manifestações hematológicas⁽¹⁵⁶⁾. Os dados encontrados são maiores do que os achados por Al-Ghamdi *et al.*⁽¹⁵⁷⁾, (8,2%) e por Moura *et al.*⁽¹³⁹⁾, (4,2%).

Diabetes *mellitus* foi encontrada em 6,0% dos pacientes, valor semelhante ao encontrado na população em geral (média de 7,6%, variando de 5%-10%)⁽¹⁵⁸⁾.

O fator reumatoide foi positivo em 87,0% dos pacientes, em concordância com o encontrado na literatura internacional, com o fator reumatoide sendo positivo em 65%, 62% e 60% em estudos realizados na Malásia, Reino Unido⁽¹⁵⁹⁾ e Kuwaiti⁽¹⁶⁰⁾. Em estudos nacionais, o fator reumatoide esteve positivo em 69,2% dos casos, em 62,5% e em 68,4% dos casos, em Curitiba⁽¹³⁹⁾, Rio de Janeiro e São Paulo⁽¹⁶¹⁾ e em Cascavel⁽¹³⁸⁾, respectivamente.

As manifestações extra-articulares ocorrem em 40% dos pacientes com AR⁽¹⁶²⁾. Em nossos pacientes, a presença de comprometimento pulmonar foi a mais frequente (54,6%), seguido por nódulos subcutâneos (19,0%), vasculites (fenômeno de Raynaud e úlceras cutâneas – 9,0%).

A prevalência de nódulos subcutâneos foi menor que a encontrada em Curitiba⁽¹³⁹⁾ de 21%, em estudo realizado em São Paulo⁽¹²⁹⁾ (29%) e por Turesson *et al* (34%)⁽¹⁶³⁾. Estes nódulos estão correlacionados com o aparecimento de

manifestações extra-articulares e também com mau prognóstico de AR em geral⁽¹⁶⁴⁾.

A presença de vasculites esteve um pouco acima do relatado por Turesson *et al.* (3,6%)⁽¹⁶⁵⁾ e Çalgüneri *et al* (1,3%)⁽¹⁶⁶⁾, mas menor que a relatada por Moura (10%)⁽¹³⁹⁾. A vasculite reumatoide afeta tipicamente vasos pequenos e médios e está associada a altas taxas de mortalidade prematura, com aproximadamente 40% dos pacientes indo a óbito em cinco anos. Também cursa com morbidade significativa devido ao dano em órgãos causado pela vasculite e por consequências do tratamento⁽¹³⁹⁾.

Sintomatologia pulmonar foi encontrada em 35 pacientes (36,0%), sendo as queixas mais comuns dispneia (20,0%), dor torácica (13,0%), tosse seca (11,0%) e tosse produtiva (10,0%).

Na prova funcional respiratória, foi encontrada uma prevalência de 18,6% de distúrbio ventilatório obstrutivo, maior do que a prevalência encontrada por Moura *et al.*⁽¹³⁹⁾. O distúrbio ventilatório obstrutivo é frequentemente encontrado na população em geral. Distúrbio ventilatório restritivo esteve presente em 12,4% e distúrbio misto em 2,1% dos pacientes, enquanto em 64,9% dos pacientes o exame mostrou-se normal.

Estudos com pacientes com AR e controles pareados por idade, sexo e tabagismo revelam índices de fluxo aéreo significativamente menores nos pacientes com AR, com uma prevalência de testes funcionais pulmonares anormais de 38%⁽⁸²⁾. Em outro estudo⁽⁸³⁾, a prevalência de obstrução das vias aéreas em 81 pacientes com AR que não tinham o hábito de fumar foi de 16%. Isso é uma prevalência significativamente maior quando comparado a um grupo de pacientes com doença articular diferente de AR, pareados por idade e sexo. Existe, no entanto, estudo que conclui que a disfunção das vias aéreas na AR, se presente, é provavelmente relacionada a outros fatores além da doença de base; se estiver presente uma associação entre AR e anormalidades de pequenas vias

aéreas em alguns pacientes, a sua prevalência é muito pequeno para ser detectado em amostras pequenas⁽¹⁶⁷⁾.

Existiam alterações tomográficas em 41,0% dos pacientes, sendo mais comum fibrose, nódulos, bronquiectasias e comprometimento pleural. Esta alta prevalência de achados pode ser confirmada por outros autores como Skare *et al.*⁽¹⁶⁸⁾ que encontraram alterações em 55% de 71 pacientes do Sul do Brasil, por Zrour *et al.*⁽¹⁶⁹⁾ que encontraram alterações em 49,3% de 75 pacientes da Tunísia e por Bilgici *et al.*⁽⁶⁶⁾, que as encontraram em 67,3% dos pacientes na Turquia. Já Teraski *et al.*⁽¹⁷⁰⁾ estudando pacientes com AR e que também tinham sintomas respiratórios encontraram alterações tomográficas em 90% deles.

Estudos realizados em diversos grupos étnicos mostraram a existência de variações consideráveis com relação à associação dos alelos de HLA-DRB1 com a susceptibilidade à AR⁽¹⁷¹⁾. Em brasileiros, em estudo realizado em pacientes caucasianos, os alelos HLA-DRB1*0101 e *0102 foram apontados como marcadores de susceptibilidade, e os alelos HLA-DRB1*0401 e *0404, foram associados a maior agressividade da doença⁽¹⁷²⁾. Mais recentemente, Louzada-Junior *et al.*⁽¹⁷³⁾ encontraram associação da doença aos alelos DRB1*0401, *0404, *0405, *0101 e *1001 em 140 pacientes, de maioria étnica caucasiana.

Poucos estudos foram realizados em populações não caucasoides, assim o papel do HLA-DRB1 neste grupo ainda permanece impreciso.

Em nossa amostra, os antígenos HLA mais frequentemente encontrados foram o HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB3 e o HLA-DRB1*01 e HLA-DRB1*13.

Em 2009, Fabiana Pompeo De Pina⁽¹⁷⁴⁾ realizou uma pesquisa com o objetivo de identificar os alelos HLA-DRB1 em uma população afro-brasileira de pacientes com artrite reumatoide, concluindo que os afro-brasileiros estudados apresentavam uma grande variabilidade de alelos HLA-DR e que os alelos HLA-

DRB1 *0404 e *0405 apresentavam frequência maior nos pacientes afro-brasileiros do que no grupo controle.

Em Teresina, capital do Estado do Piauí, estudo realizado por Do Monte *et al.*⁽¹⁷⁵⁾ concluiu que a composição genética do mestiço de Teresina, Piauí, é predominantemente bi-híbrida de genes de origem caucasiana e negra com pouca participação de genes indígenas. Setenta e três pacientes de nosso estudo eram autodenominados não caucasoides.

Em outro estudo feito no Piauí, concluiu-se que os antígenos HLA-DR mais frequentes em piauienses eram HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07 e HLA-DRB1*13⁽¹⁷⁶⁾.

Em pacientes sem comprometimento pulmonar, os antígenos HLA mais encontrados foram HLA-DRB4*01 e HLA-DRB1*04 e em pacientes com comprometimento pulmonar, HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*01 e HLA-DRB3.

Em pacientes com história de tabagismo atual ou anterior, os antígenos HLA mais frequentes foram DRB1*04 e DRB4*01, presentes em 20 pacientes cada (20,62%).

Fatores ambientais são de interesse tanto para a prevenção quanto para o tratamento de AR. Bergström *et al.*⁽¹⁷⁷⁾ realizaram um estudo com o propósito de examinar o efeito da função pulmonar, tabagismo e condições socioeconômicas no risco de AR. Concluíram que alteração da função pulmonar não prediz AR, mas que tabagismo e baixo nível socioeconômico são fatores de risco independente para AR. Tabagistas que carregam o epitopo compartilhado (EC) tem um risco muito aumentado de desenvolver AR, sugerindo uma interação gene-fator ambiente⁽¹⁷⁸⁾.

Em vários estudos, fumo é também associado com aumento da atividade de doença, sendo descrito como o principal preditor de resposta ruim ao inibidor

TNF- α ⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾, entretanto existem resultados conflitantes. Um estudo da Suécia relatou que tabagistas atuais tinham menor probabilidade de remissão de acordo com o EULAR após 12 meses de observação de pacientes com AR inicial⁽¹⁸²⁾. Entretanto, um estudo espanhol recente com um cenário similar não mostrou um efeito significativo do tabagismo⁽¹⁸³⁾. Além disso, um estudo de CORRONA não mostrou um efeito significativo da cessação do tabagismo sobre a atividade de doença⁽¹⁸⁴⁾.

Embora não haja associação estatisticamente significativa entre os vários subtipos de HLA e comprometimento pulmonar na análise bivariada, as variáveis HLA-DRB1*03 e DRB1*07 apresentam p-valor próximo de 0,05 diferentemente dos demais, cujo p-valor é sempre maior que 10%. Assim, é possível que estes subtipos de HLA estejam associados a um menor risco de comprometimento pulmonar, devido à baixa frequência destes alelos HLA específicos na amostra e considerando a elevada variabilidade em termos gerais de HLA. Considere-se que só existem 08 casos de DRB1*03, enquanto que os controles (ausência de HLA-DRB1*03) somam 89 casos. Como a frequência deste alelo é pequena no presente estudo, é elevada a probabilidade de erro tipo II. Esta dúvida pode ser esclarecida através de uma pesquisa com uma amostra maior, ou ainda realizando-se um estudo prospectivo e controlado destes pacientes para analisar o risco da presença desses alelos para o desenvolvimento de comprometimento pulmonar.

6. CONCLUSÃO

1. Os antígenos HLA mais frequentemente encontrados em nossos pacientes com artrite reumatoide foram o HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB3 e o HLA-DRB1*01 e HLA-DRB1*13.
2. Em pacientes com comprometimento pulmonar, os antígenos HLA mais encontrados foram HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*013 e HLA-DRB1*01 e pacientes sem comprometimento pulmonar, foram HLA-DRB4*01 e HLA-DRB1*04.

Com exceção do HLA-DRB1*07, não houve associação estatisticamente significativa entre HLA e comprometimento pulmonar, independentemente do tabagismo. O HLA-DRB1*07 tem efeito protetor sobre o comprometimento pulmonar apenas em pacientes sem história de tabagismo atual ou anterior, reduzindo o risco de comprometimento pulmonar em 92,3%.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Klumb EM, Bonfim MG, Albuquerque EMN, Pinheiro GRC. O acometimento pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo. *Pulmão RJ*. 1999; 8 (2): 110-20.
2. Bertolo MB, Brenol CV, Shainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al*. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(3): 5-14.
3. Klareskog L, Catrina AI. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 2009; 373: 659-72.
4. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA; Espinoza LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995; 24 (4): 242-254.
5. Samara AM & Marques Neto JF – Artrite reumatóide in Samara AM – *Reumatologia*. São Paulo. Sarvier, 1985.p.115-83.
6. Laurindo IEM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, *et al*: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2002; 42(6): 355-61.
7. Karlson EW, Chibnik LB, McGrath M, Chang S, Keenan BT, Costenbader KH *et al*. A prospective study of androgen levels, hormone-related genes and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11:R97.
8. Zoli A, Lizzio MM, Ferlisi EM, Massafra V, Mirone L, Barini A *et al*. ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002; 21:289-293.

9. Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in post-menopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52:211-214.
10. Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Serio B *et al*. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2002; 284-289.
11. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 1251-1262.
12. Marques Neto JF; Gonçalves ET; Langen LFOB; Cunha MFL; Radominski S; Oliveira SM; Cury E; Medeiros F; Sampaio GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol*. 1993; 33(5): 169-73.
13. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology*. 1999; 38: 668-674.
14. Bertolo, MB. Genopitagem na artrite reumatoide. Alelos HLA-DRB1*0101 e *0102 associados à susceptibilidade e HLA-DRB1*0401 e *0404 associados à agressividade [Tese – Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1996.
15. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16: 513-37.
16. Rook GAW. Is rheumatoid arthritis caused by an infection? *Rev Bras Reumatol*. 1993; 33: 211-4 (Editorial).

17. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskinvuo M, Kaprio J, Aho K et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (1): 30-7.
18. Lawrence JS & Ball J. Genetic studies on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1958; 17: 160-8.
19. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C., Lasbleiz S, Bardin T, Dieude P. *et al.* Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(4): 466-70.
20. Dausset J. HLA complexe majeur d'histocompatibilite de l'homme. 1ed. Paris, Flammarion Medécine Scieces 1985.
21. Robson J, Waller MJ, Parham P, De Groot N, Bontrop R, Kennedy L. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for study of the major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Research.* 2003; 31:311-4.
22. Zanelli E, Breedweld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretation. *Hum Immunol.* 2000; 61 (12): 1254-61.
23. Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. Cellular and Molecular Immunology. 2. Ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994.
24. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Cell in their social context (Part IV): Molecular Biology of the Cell. 2002, 4ed. Taylor e Francis.
25. Bjorkman PJ, Parham P. Structure, function and diversity of class II major histocompatibility complex molecules. *Ann Rev Biochem.* 1990; 59:253-88.

26. Jones EY. MHC class I and class II structures. *Curr Opin Immunol*. 1997; 9:75-9.
27. Strachan T. Molecular genetics and polymorphism of class I antigens. *Br Med Bull*. 1987; 43:1-14.
28. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Imunobiologia- O sistema imune na saúde na doença*. 6. ed. São Paulo Artmed. 2007, 1-777.
29. Brodsky FM, Lem L, Bresnahan PA. Antigen processing and presentation. *Tissue Antigens*. 1996; 47:464-71.
30. Zaleski MB. Cell-surface molecules in the regulation of immune responsiveness. *Immunol Invest*. 1991; 20:103-31.
31. Janeway CA, Travers P. *Immunobiology*. 1.Ed. New York, Garland Publishing Inc, 1994.
32. Nepom BS, Nepom GT. Polyglot and Polimorphism. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 1715-721.
33. Bodmer JG. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*. 1995; 46: 1-18.
34. Silva M E S, Mory, D, Davini E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v.52, n. 2, mar 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/img/revistas/abem/v52n2/04f2.gif> >. Acesso em: 13 jul. 2013.
35. du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, Osorio J, Lemaire I, Lasbleiz S et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope

- hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1063–8.
36. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, du Montcel ST, Lemaire I, Pierlot C et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R79.
37. Donadi EA. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. *Medicina Ribeirão Preto.* 2000; 33:7-18.
38. Wordsworth BP, Allsopp CEM, Young RP, Bell JI. HLA-DR typing using DNA amplification by the polymerase chain reaction and sequential hybridization to sequence -specific oligonucleotide probes. *Immunogenetics.* 1990; 32: 413-8.
39. Andrade LEC. Princípios teóricos e básicos em biologia molecular. *Rev Bras Reum.* 1993; 33: 31-41.
40. Bidwell J. Advances in DNA-based HLA-Typing methods. *Immunology Today.* 1994; 15: 303-7.
41. Jawaheer D, Li W, Graham RR, Chen W, Damle A, Xiao X. Dissecting the genetic complexity of the association between leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2002; 71(3): 585-94.
42. Huizinga TW, Amos C.I., van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(11): 3433-8.

43. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (4): 1117-21.
44. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22(2): 109-18.
45. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetic of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(4):399-402.
46. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D, Nepom BS. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 15-21.
47. Weyand CM, Goronzy JJ. Inherited and noninherited risk factors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1995; 7(3):206-13.
48. Massardo L, Gareca N, Cartes MA, Cervilla V, Gonzalez A, Jacobelli S. The presence of the HLA-DRB1 shared epitope correlates with erosive disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(2): 153-6.
49. Lechler R, Warrens A. *HLA in Health and Disease.* 2 ed. London: Academic press, 2000. 472 p.
50. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998; 27 (suppl 1): S18-24.

51. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2000; 29:358-64.
52. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica. A Journal of Clinical Medicine*. 2010; 5 (4):286-291.
53. Crostein BN. Interleukin-6- a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hospital J Dis*. 2007; 65 (suppl 1): S11-S15.
54. Turesson C, Matterson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16 (3): 206-11.
55. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107: 1303-7.
56. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 862-73.
57. Ortega-Hernandez O-D, Pineda-Tamayo R, Pardo A, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28: 767-75.
58. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Anemia in rheumatoid arthritis high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatol Int*. 2006; 26 (12): 1091-5.

59. Wilson A, Yu H-T, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 (suppl 7A): 50S-57S.
60. Ustun C, Kallab A, Loebi D, Jillela A, Majewski B, Mazzarella F, Burgess R. Rheumatoid arthritis and immune thrombocytopenia: a report of two cases. *Clinical Rheumatol.* 2002; 21: 543-4.
61. Agarwal V, Sachdev A, Lehl S, Basu S. Unusual haematological alterations in rheumatoid arthritis. *JPGM.* 2004; 50: 60-8.
62. Felty AR: Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and neutropenia. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1924; 35:16-20.
63. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, Sansom D. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore).* 1990; 69:69–80.
64. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Diagnostic Dilemma. *Pulmonary Medicine.* 2011; article ID 872120 12 pages.
65. Tyoshima H, Kusaba T, Yamaguchi T. Cause of death in autopsied rheumatoid arthritis patients. *Ryumachi.* 1993; 33: 209-14 Apud Anaya JM; Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 24 (4): 242-254.
66. Bilgici A, H Ulosoy, O Kuru, Ç Çelenk, M Ünsal, M Danaci. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Int.* 2005; 25: 429-435.

67. Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12(4): 213.
68. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestation. *Br Med J*. 1948; 2: 816-820 Apud Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G; Welsh RA; Espinoza LR. Pulmonary Involvement in Rheumatoid arthritis – *Semin Arthritis Rheum*. 1995; 24 (4): 242-254
69. Carlotta Nannini, Jay H Ruy, Eric L Matteson. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 340-346.
70. Hacking JC, Flower CD. Causes and investigation of increasing dyspnoea in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 17-19.
71. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001; 345: 517-525.
72. Picchianti Diamanti A, Germano V, Bizzi E, Laganà B, Migliore A. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis in the Era of Biologics. *Pulmonary Medicine*. 2011; article ID 931342, 5 pages.
73. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010; 31: 451-478.
74. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest*. 1988; 93: 114-118.
75. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, Lord P, Kelly C. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparision with cryptogenetic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol*. 2006; 33: 1250-1253.

76. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammarco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 11: 123-131.
77. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953; 8(1):29–37.
78. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 119 (3):471–503.
79. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993; 7(1):1–16.
80. Gough J, Rivers D, Seal RM. Pathological studies of modified pneumoconiosis in coal-miners with rheumatoid arthritis; Caplan's syndrome. *Thorax* 1955. Mar; 10(1):9–18.
81. Kumagai N, Nishimura Y, Maeda M, Hayashi H, Otsuki T. Immunological effects of silica and asbestos. *Cell Mol Immunol*. 2007; 4 (4): 261-8.
82. Geddes DM, Webley M, Emerson PA. Airways obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1979; 38: 222-225.
83. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R, Bonnaud F. Airways obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Resp J*. 1997; 10: 1072-1078.
84. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1658-65.

85. Swinson DR, Symmons D, Suresh U, Jones M, Booth J. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Br J Rheumatol*. 1997; 36 (6): 689-91.
86. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, O'Donnell W, Coblyn JS. Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 1994; 73 (3): 161-70.
87. White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003; 24 (5): 543-66.
88. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998; 19: 667-685.
89. Barbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35(6):368-378.
90. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Resp Crit Care Med*. 2009; 30(4):429-39.
91. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tudor RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest*. 1998; 113 (6):1609-15.
92. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med*. 2008 apr; 75(4):258, 260, 264-5.
93. Carloni A, Piciocchi S, Giannakakis R, Nori G, Zobel BB, Polwtti V. Diffuse alveolar hemorrhage after leflunomide therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Thoracic Imaging*. 2008; 23(1): 57-9.

94. Panagi S, Palka W, Korelitz B, Taskin M, Lessnau KD. Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (3):274-7.
95. Heresi GA, Farver CF, Stoller JK. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration*. 2008; 76 (4): 119-53.
96. Chatterjee S, Kupsky WJ. Severe proximal myopathy and mononeuritis multiplex in rheumatoid arthritis: manifestations of rheumatoid vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2005; 11(1): 50-5.
97. Häkkinen A. Effectiveness and safety of strength training in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(2):132-7.
98. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LTH, Goronzy JG; Petersson IF, Sturfelt G, Nyhäll-Wahlin BM, Truedsson L, Dechant SA, Matteson EL. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7(6): R-1386 93.
99. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 360-6.
100. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extrarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County Minnesota in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011; 38:983-989.
101. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and

- cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39(5):360-7.
102. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*. 2012; 106; 1591-1599.
 103. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, Sugita Y. Lung disease directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2010; 37 (6): 1411 -7.
 104. Migita K, Nakamura T, Koga T, Eguchi K. HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis – related pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2010; 37 (1):205-7.
 105. Charles PJ, Sweatman MC, Marckwick JR, Maini RN. HLA B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers*. 1991; 9:97-101.
 106. Sugiyama Y, Ohno S, Kano S. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis: a possibler correlation with HLA B54. *Inter Med*. 1994; 33:612-4.
 107. Clarkson R, Bate AS, Grennan DM, Bate AS, Oliier W, Sanders PA *et al*. DQw7 and C4B null allele in rheumatoid arthritis and Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49: 976-979.
 108. Radoux V, Menard HA, Begin R, Décary F, Koopman WJ. Airways disease in rheumatoid arthritis patients. One element of a general exocrine dysfunction. *Arthritis Rheum*. 1987; 30: 249-256.
 109. Hilarby MC, McMahon MJ, Grennan DM, Cooper RG, Clarkson RW, Davies EJ *et al*. HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and

- bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 794-797.
110. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 65-72.
111. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-B1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1992; 89: 2033-9.
112. Dowson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001; 56: 622-627.
113. Liote H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir*. 2008 25: 973-88.
114. Arnett FC, Edmorthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healy LA, Caplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 32: 315-324.
115. Osorio RG. O sistema classificatório de “cor ou raça” do IBGE. Brasília, novembro de 2003. www.ifcs.ufrj.br/-observa/bibliografia/artigos_periodicos/RafaelGuerreiroOsorio.pdf; acessado em 29 de setembro de 2013.
116. CONCLA - Comissão Nacional de Classificação. IBGE. http://www.cnae.ibge.gov.br/estrutura.asp?TabelaBusca=CNAE_200@CNAE%202.1; acessado em 12 de outubro de 2013.

117. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1971; 14:706-20.
118. Pereira CAC, Carvalho CRR, Nakatani J. *Pneumologia – Atualização e Reciclagem - Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia*, 1996, Ed. Atheneu.
119. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* 28 (Supl 3) – outubro 2002.
120. Gough A, Faint J, Salmon M, Hassel A, Wordsworth P, Pilling D, Birley A, Emery P. Genetic typing fo patients with inflammaatoy arthritis at presentation cam be used to predict outcome. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1166-70.
121. Kaarela K, Alekberova Z, Lehtinen K, Puolakka K, Koskimies S, Nassanova V, Pospelov L. Seronegative rheumatoid arthritis: a clinical study with HLA typing. *J Rheumatol.* 1990; 17: 1125-0.
122. Lisker R, Ramirez E, Pérez-Briceño J. Gene frequencies and admixture in four Mexican urban centers. *Hum Biol.* 1990; 62: 791-801.
123. Sans M, Salzano FM, Chakraborty R. Historical genetics in Uruquay: estimates of biological origin and their problems. *Hum Biol.* 1997; 69: 161-70.
124. Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Cronetti SG, Ferreira ME, *et al.* Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol.* 2003; 15: 824-34.

125. Palloni A, Pinto-Aguirre G, Pelaex M. Demographic and health condition of aging in Latin America and the Caribbean. *Int J Epidemiol*. 2002; 32:762-771.
126. Karpouzas GA, Dolatabadi S, Moran R, Li N, Nicassio PM, Weisman MH. Correlates and predictors of disability in “vulnerable” United States Hispanics with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1274-1281.
127. Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. *Rev Rhum Eng Ed*. 1995; 62: 121-6.
128. Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL. Características demográficas e clinicas de uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50 (3): 235-48.
129. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clinicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47 (2): 84-90.
130. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358: 903-11.
131. Barragán-Martinez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, de la Hoz JC, Bernal-Macias S, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Gender difference in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gender Medicine*. 2012; 9 (6):490-510.
132. Splinder A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S *et al*. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J Rheumatol*. 2002; 29:1166-1170.

133. Reyes-Llerena GA, Guibert-Toledano M, Penedo-Coelho A, Pérez-Rodriguez A, Baez-Dueñas RM, Charnicharo-Vidal R, Cardiel MH. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatoid arthritis in Cuba a COPCORD study. *J Clin Rheum.* 2009; 15:51-55.
134. Voulgari PV, Papadopoulos IA, Alamanos Y, Katsaraki A, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis: does gender influence disease expression? *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 165-70.
135. PNAD. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Síntese de Indicadores. www.ibge.gov.br. Acessado em 27.09.2013.
136. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez O-D, Gomez LF, Pardo AL, López-Guzmán S, Arango-Ferreira C *et al.* Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38:71-82.
137. Protegerou A, Zampelli E, Tentolouris, Makrilakis K, Kitis G, Sfikakis PP. Subclinical femoral atheromatosis in rheumatoid arthritis: comparable prevalence to diabetes mellitus in a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1534-1536.
138. David JM, Mattel RA, Mauad JL, Almeida LG, Nogueira MA, Menolli PVS, Menolli RA. Estudo clínico e de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53 (1): 57-65.
139. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBC, 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.

140. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol*. 1986; 13:899-902.
141. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993; 32:903-7.
142. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:934-9.
143. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4:130-6.
144. Zeng QY, Darmawan J, Xiao ZY, Chen SB, Chen R, Lin K *et al*. Risk factors associated with rheumatic complaints: a WHO-ILAR COPCORD study in Shantou, Southeast China. *J Rheumatol*. 2005; 32: 920-7.
145. Bankhead C, Silman A, Barrett B, Scott D, Symmons D. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol*. 1996; 23:2039-42.
146. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26:47-54.
147. Xinjun Li, Sundquist Jan, Sundquist Kristina. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a national study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol*. 2008; 35: 986-991
148. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Betta A, Romeo L, Tonello A *et al*. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004; 77:10-6.

149. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity*. 2005; 38:465-72.
150. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, the EIRA study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1588–1594.
151. Duryea S, Galiani S, Nopo H, Piras CC. The Educational Gender Gap in Latin America and the Caribbean (April 2007). IDB Working Paper No. 502. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1820870>. Acessado em 29 de setembro de 2013.
152. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil, *Clin Rheumatol*. 2011; 30:99-102.
153. Oliveira RD, Junta CM, Oliveira FR, Silva LM, Donadi EA, Louzada-Junior P. Share epitope, citrullinated cyclic peptide antibodies and smoking in Brazilian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34:32-35.
154. Hair MJH, Landewé RBM, van de Sande MGH, van Schaardenburg D, van Baarsen LGM, Gerlag DM, Tak PP. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1654-1658.
155. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR *et al*. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (6): 762-84.

156. Montenegro R, Rocha A. Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide. *Temas de Reumatologia Clínica*. 2009; 10 (3): 74-83.
157. Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study. *Ann Saudi Med*. 2009; 29(3): 189-93.
158. Netto AP. A necessidade imediata de um novo Censo Nacional de Diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2006. <http://www.diabetes.org.br/educacao-continuada/492> (Acessado em 25 de abril de 2013)
159. Veeparen K, Mangat G, Wanti I, Dieppe P. The expression of rheumatoid arthritis in Malaysian and British patients: a comparative study. *Br Rheumatol*. 1993; 32: 541-545.
160. Al-Salem IH, Al-Awadli AM. The expression of rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients in an outpatient hospital-based practice. *Med Princ Pract*. 2004; 13 (1): 47-50.
161. Usnayo MJG, Andrade LEC, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GMF, Bendet I, Burlingame R, Porto C, Castelar Pinheiro GR. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(5): 465-483.
162. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Incidence of extraarticular disease manifestations in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;(9S):S152.
163. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug; 62(8):722-7.

164. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J SO. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1):59-64.
165. Turesson C, Matteson E. Vasculitis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21 (1): 35-40.
166. Çalgüneri M, Ureten K, Akif Oztürk M, Onat A, Ertenli I, Kiraz S et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Tuerkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24 (3): 305-8.
167. Sassoon CSH, Mcalpine SW, Tashkin DP, Baydur A, Quismorio FP, Mongan ES. Small airways function in nonsmokers with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27 (11): 1218-1226.
168. Skare TL, Nakano I, Escuissiato L, Batistetti R, Rodrigues TO, Silva MB. Alterações de tomografia de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêuticas. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51 (4): 325-37.
169. Zrour SH, Touzi M, Beija I, Golli M, Rouatbi N, Sachly N, *et al.* Correlations between high resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine.* 2005; 72:41-7.
170. Terashi H, Fujimoto K, Hayabuchi N< Ogoh, Fukuda T. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation between high resolution CT findings and functional impairment. *Rad Med.* 2004; 22:179-185.

171. Morgan AW, Haroon-Rashid L, Martin SG, Gooi HC, Worthington J, Thomson W, *et al.* The shared epitope hypothesis in rheumatoid arthritis: evaluation of alternative classification criteria in a large UK Caucasian cohort. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5):1275-83.
172. Bertolo MB, Costallat LTL, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e prognóstico da artrite reumatoide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol.* 2001; 41(3):151-6.
173. Louzada-Junior P, Freitas MVC, Oliveira RDR, Deghaide NHS, Conde RA, Bertolo MB, *et al.* A majority of Brazilian patients with rheumatoid arthritis HLA-DRB1 alleles carry both the HLA-DRB1 shared epitope and anti-citrullinated peptide antibodies. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(6): 493-9.
174. Pina FP. Artrite reumatoide em afro-brasileiros: “O papel do HLA”. [Dissertação – Mestrado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2009.
175. Do Monte SJH, Moita Neto JM, Rampim GF, Shulzhenko N, Morgun A, Gerbase-DeLima M. Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50 (4): 422-6.
176. Carvalho MG, Tsuneto LT, Moita Neto JM, Sousa LCDM, Sales Filho HLA, Macêdo MB *et al.* HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 haplotype frequencies in Piauí's volunteer bone marrow donors enrolled at the Brazilian registry. *Human Immunology* 2013; 74: 1598-1602
177. Bergström U, Lennart T, Jacobsson H, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011; 50:2005-2013.

178. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J *et al.* A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:38-46.
179. Hyrich K, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology.* 2006; 45:1558-65.
180. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M *et al.* The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006; 45:734-40.
181. Mathey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36:1180-7.
182. Soderlin MK, Petersson IF, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol.* 2011; 40:249-55.
183. Ruiz-Esquide V, Gomez-Puerta JA, Canete JD, Graell E, Vazquez I, Ercilla MG *et al.* Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38:2536-9.
184. Fisher MC, Hochberg MC, El-Taha M, Kremer JM, Peng C, Greenberg JD. Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39:904-9.

ANEXOS

ANEXO 1
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPI



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP 64049-550
Telefones: (86) 3215-5734 Fax (86) 3215-5560

Teresina, 14 de Julho de 2006

Ao(à):

Prof(a). Ms. MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA
Centro de Ciências da Saúde - CCS
Departamento de Clínica Geral

Senhor(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Federal do Piauí analisou, de acordo com os requisitos da Resolução CNS 196/96, que trata das "diretrizes e normas envolvendo seres humanos", o protocolo de pesquisa encaminhado por V.sa., intitulado "FREQUÊNCIA DOS ANTÍGENOS HLA-DR EM PIAUIENSES PORTADORES DE DOENÇA REUMATÓIDE COM COMPROMETIMENTO PULMONAR" o qual teve parecer "aprovado" sob o número 089/2006. Ressaltamos que o parecer consubstanciado emitido na reunião encontra-se arquivado para eventuais consultas.

Atenciosamente

Profª. Dra. Regina Ferraz Mendes
Comitê de Ética em Pesquisa-UFPI
COORDENADORA

ANEXO 2

Termo de Consentimento Informado, Livre e Esclarecido

Prezado(a) Senhor(a):

Solicitamos sua participação voluntária no projeto de pesquisa intitulado "FREQUÊNCIA DOS ANTÍGENOS HLA-DR EM PIAUIENSES COM ARTRITE REUMATÓIDE E ENVOLVIMENTO PULMONAR", de autoria de MARIA DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA, que está sendo orientado pelo Prof. MANOEL BARROS BERTOLO. Este projeto pretende determinar a prevalência do antígeno HLA-DR em pacientes piauienses com artrite reumatoide e envolvimento pulmonar. Os procedimentos adotados serão preenchimento de questionário e realização de radiografia simples de tórax, prova funcional respiratória e tomografia de alta resolução de tórax, além de tipagem de HLA. Esta atividade não apresenta riscos aos participantes. Espera-se, com esta pesquisa, identificar quais tipos de antígenos HLA-DR são mais frequentes em pacientes piauienses com artrite reumatoide e se há diferenças quando há comprometimento pulmonar. Qualquer informação adicional poderá ser obtida através dos telefones (86) 3232-4390 ou pelos celulares (86) 8842-4524 (Oi), (86) 9482-9192 (Claro).

A qualquer momento, o Senhor (a) poderá solicitar esclarecimentos sobre o trabalho que está sendo realizado e, sem qualquer tipo de cobrança, poderá desistir de sua participação. Os pesquisadores estão aptos a esclarecer estes pontos e, em caso de necessidade, dar indicações para contornar qualquer mal-estar que possa surgir em decorrência da pesquisa ou não.

Os dados obtidos nesta pesquisa serão utilizados na publicação de artigos científicos, contudo, assumimos a total responsabilidade de não publicar qualquer dado que comprometa o sigilo de sua participação. Nomes, endereços e outras indicações pessoais não serão publicados em hipótese alguma. Os bancos de dados gerados pela pesquisa só serão disponibilizados sem estes dados.

Aceite de Participação Voluntária

Eu, _____ (nome legível), declaro que fui informado dos objetivos da pesquisa acima, e concordo em participar voluntariamente da mesma. Sei que a qualquer momento posso revogar este Aceite e desistir de minha participação, sem a necessidade de prestar qualquer informação adicional. Declaro, também, que não recebi ou receberei qualquer tipo de pagamento por esta participação voluntária.

Pesquisador

Voluntário

Orientador

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO APLICADO

Questionário n°.....

Látex

Idade.....Cor.....Sexo.....

Profissão atual.....Profissão anterior.....

Residência.....

Grau de instrução.....

Tabagismo: Sim () Não () Quantidade/ dia () Tempo()

Tratamento atual.....

.....

Tratamentos anteriores.....

.....

Dispneia: Sim () Não ()

Dor torácica: Sim () Não ()

Tosse: Não () Seca () Produtiva () CorQuantidade.....

Emagrecimento: Sim () Não () Quantidade.....

Úlceras cutâneas: Sim() Não()

Nódulos reumatoides: Sim() Não()

Síndrome seca: Sim() Não()

Erosões: Sim () Não ()

Anemia: Sim () Não ()

Diabetes: Sim () Não ()

Evolução.....

Envolvimento pulmonar: Sim () Não () Fenômeno de Raynaud: Sim () Não ()

APÊNDICES

APENDICE 1
Artigo submetido à Revista Brasileira de Reumatologia

Elsevier Editorial System(tm) for
Brazilian Journal of Rheumatology

Manuscript Draft

Manuscript Number: BJR-D-13-00094R2

Title: Demographic and clinical features of patients with rheumatoid arthritis in Piauí, Brazil
– an evaluation of 98 patients.

Article Type: Original

Keywords: Rheumatoid arthritis, epidemiology, northeastern Brazil.

Corresponding Author: Dr. Maria do Socorro Almeida,

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal do Piauí

First Author: Maria do Socorro Almeida

Order of Authors: Maria do Socorro Almeida; João V Almeida; Manoel B Bertolo

Abstract: Introduction: As Brazilian epidemiological studies on rheumatoid arthritis are scarce and mainly in the northeast, much of the currently available data originate from the international literature. Objectives: The aim of this study was to describe the demographic, clinical, and serological characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) who were followed-up by the same physician, in Piauí State, Brazil. Patients and methods: The data were collected between August 2010 and March 2013 from three health facilities in Piauí that provided health care in rheumatology: a university-affiliated hospital, a public outpatient clinic, and a private clinic. Results: The following values represent the mean $\pm$ SD or percentage obtained: 47.5 $\pm$ 11.03-years-old non-Caucasian women; non-smokers (59.2%); a low educational level; a mean disease duration of 7.7 years $\pm$ 7.6; and major extra-articular manifestations of rheumatoid nodules (19.4%) and sicca syndrome (46.9%). Conclusion: The features of rheumatoid arthritis obtained in this study are similar to those found in some national and international studies, though we found a higher preponderance of female gender, a higher illiteracy rate, and on average, a moderately severe erosive disease with frequent sicca and other extra-articular manifestations.

APENDICE 1.1
CARTA DE ACEITE DA REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

Date: Feb 10, 2014
To: "Maria do Socorro Almeida" esteios@uol.com.br, smoreira@ufpi.edu.br
From: "Brazilian Journal of Rheumatology" rbreumatol@terra.com.br
Subject: Your Submission
Ms. Ref. No.: BJR-D-13-00094R2

Title: Demographic and clinical features of patients with rheumatoid arthritis in Piaui, Brazil - an evaluation of 98 patients.

Brazilian Journal of Rheumatology

Dear Dr. Maria do Socorro Almeida,

I am pleased to inform you that your paper "Demographic and clinical features of patients with rheumatoid arthritis in Piaui, Brazil - an evaluation of 98 patients." has been accepted for publication in Brazilian Journal of Rheumatology.

Below are comments from the editor and reviewers.

Thank you for submitting your work to Brazilian Journal of Rheumatology.

Yours sincerely,

Roberto Ezequiel Heymann, MD, PhD
Editor-in-Chief
Brazilian Journal of Rheumatology

APENDICE 2

ARTIGO SUBMETIDO A ACTA REUMATOLOGICA PORTUGUESA (ARP)

ARP Reference / Referência ARP

AO140019

Article type / Tipo de artigo

Artigo original EN

Author(s) / Autor(es)

Almeida MdSTM
Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida
Universidade Federal do Piauí

Almeida JVM
João Vicente Moreira Almeida
Universidade Federal do Piauí

Bertolo MB
Manoel Barros Bertolo
Universidade Estadual de Campinas

Pires CF
Catarina Fernandes Pires
Universidade Federal do Piauí

Campelo V
Viriato Campelo
Universidade Federal do Piauí

Title / Título

HLA-DR FREQUENCY IN INDIVIDUALS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND LUNG
AFFECTION

Portuguese title / Título português

Frequência do HLA-DR em pacientes com artrite reumatoide e
comprometimento pulmonar

Abstract / Resumo

Abstract

Objective: To establish the frequency of HLA-DR antigens in individuals with rheumatoid arthritis (RA) from Piauí and to investigate the correlation of such antigens with lung affection. **Participants and methods:** The sample comprised 97 individuals. HLA-DR was genotyped by means of polymerase chain reaction amplification. **Results:** A total of 85 participants (88.0%) were female; 77.0% were non-white; and the average age of the sample was 47.3 years old. A total of 54 participants (56.0%) exhibited extra-articular manifestations, most frequently subcutaneous nodules (19.0%). Lung assessment detected affection in 54 (55.7%) participants. HLA-DRB4*01 was the most frequently found allele, followed by HLA-DRB1*04, HLA-DRB3 and HLA-DRB1*01, whereas the most frequent alleles were HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04 and HLA-DRB1*13 in the participants with lung affection. **Conclusion:** HLA-DRB4*01 was the allele most frequently found overall, and HLA-DRB4*01 was the most frequent allele among the participants with lung affection; however, the association was not statistically significant.

Portuguese abstract/ Resumo português

Objetivos: Determinar a frequência dos antígenos HLA-DR em pacientes piauienses portadores de artrite reumatoide (AR) e correlacionar a presença destes antígenos nos pacientes com comprometimento pulmonar. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 97 pacientes piauienses com AR. A genotipagem do HLA-DR foi realizada através da técnica de amplificação pela reação em cadeia da polimerase. **Resultados:** Oitenta e cinco pacientes (88,0%) eram do sexo feminino, 77,0% não caucasóides e tinham idade média de 47,3 anos. Cinquenta e quatro pacientes (56,0%) apresentavam manifestações extra-articulares, sendo nódulos subcutâneos a mais frequente (19,0%). Após a realização de avaliação pulmonar, constatou-se comprometimento pulmonar em 54 (55,7%) pacientes. HLA mais frequente foi o HLA DRB4*01, seguido por DRB1*04, DRB3 e DRB1*01 e nos pacientes com comprometimento pulmonar foram HLA-DRB4*01, HLA-DRB1*04 e HLA-DRB1*13. **Conclusão:** O HLA mais frequente foi o HLA-DRB4*01 e nos pacientes com comprometimento pulmonar foi o HLA-DRB4*01, não havendo, no entanto, associação estatisticamente significativa.

APENDICE 2.1

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO A ARP

Acta Reumatológica Portuguesa

< ARTIGO ORIGINAL ENAO1400192014-03-11

Em observação pelo Editor

HLA-DR FREQUENCY IN INDIVIDUALS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND LUNG AFFECTION

 Almeida MdSTM; Almeida JVM; Bertolo MB; Pires CF; Campelo V;

Historical Overview

Version 1 submitted 2014-03-11

New manuscript 2014-03-11

AbstractManuscriptMessages

Status / Estado

Em observação pelo Editor

Article identification / Identificação

VERSION / VERSÃO

1

ARP REFERENCE / REFERÊNCIA ARP

AO140019

TITLE IN ENGLISH / TÍTULO INGLÊS

HLA-DR FREQUENCY IN INDIVIDUALS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND LUNG AFFECTION

TITLE IN PORTUGUESE / TÍTULO PORTUGUÊS

Frequência do HLA-DR em pacientes com artrite reumatoide e comprometimento pulmonar

RUNNING TITLE / TÍTULO ABREVIADO

HLA-DR e pulmão reumatoide

AUTHOR(S) / AUTOR(ES)

Almeida MdSTM

Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida

Universidade Federal do Piauí

Almeida JVM

João Vicente Moreira Almeida

Universidade Federal do Piauí

Bertolo MB

Manoel Barros Bertolo

Universidade Estadual de Campinas

Pires CF
Catarina Fernandes Pires
Universidade Federal do Piauí

Campelo V
Viriato Campelo
Universidade Federal do Piauí

MANUSCRIPT TYPE / TIPO DE ARTIGO

Artigo original EN