

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VALMIR MOCELIN

INVESTIGAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIO CÍCLICO CITRULINADO E FATOR  
REUMATÓIDE EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: ASSOCIAÇÃO CLÍNICO-  
LABORATORIAL

CURITIBA

2014

VALMIR MOCELIN

INVESTIGAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIO CÍCLICO  
CITRULINADO E FATOR REUMATÓIDE EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE CROHN: ASSOCIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de  
Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná,  
como requisito parcial à obtenção do título de Mestre  
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Iara de Messias- Reason

Co-orientador : Prof. Dr. Renato Nisihara.

CURITIBA

2014

Mocelin, Valmir

Investigação de anticorpos anti peptídeo cíclico citrulinado e fator reumatóide em pacientes com Doença de Crohn: associação clínico-laboratorial. / Walmir Mocelin. – Curitiba, 2014.

48 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Iara de Messias-Reason

Coorientador: Prof. Dr. Renato Nisihara

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Doença de Crohn. 2. Fator Reumatóide. 3. Artrite Reumatóide.  
I. Messias-Reason, Iara de. II. Título.

NLM WI 512



## DECLARAÇÃO

**Declaro** para fins curriculares, que **VALMIR MOCELIN**, apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora composta pelas Professoras: Dra. Lorete Maria da Silva Kotze (PUC), Dra. Thelma Larocca Skare (FEPAR) e Dra. Iara J. Messias-Reason (UFPR) - orientadora. (UFPR), intitulada: **“INVESTIGAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIO CÍCLICO CITRULINADO E FATOR REUMATÓIDE EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: ASSOCIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL”**. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 03 de setembro de 2.014.

  
Professor Dr. **Hélio Afonso Ghizoni Teive**  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna e Ciências da Saúde.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me ajudaram para a realização deste trabalho, direta e indiretamente, que me orientaram, incentivaram, aconselharam e cuidaram de mim durante todo este período.

À Deus que me manteve firme em todos os momentos.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Iara Taborda de Messias-Reason minha orientadora, por toda sua dedicação, sabedoria, empenho, exigência e muita paciência, me ensinando cada dia mais. Obrigado por estar sempre ao meu lado, até o último instante da finalização deste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Shirley Ramos da Rosa Utiyama co-orientadora, pelo aprendizado, experiência trocada e permitida. Pela colaboração e palavras de incentivo.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Renato Nisihara, pelo apoio, incentivo e contribuição, em todas as fases do trabalho.

A todos os pacientes que cederam amostra de seu sangue, para a realização de todas as análises e obtenção desses resultados.

À minha esposa Eliane que me apoiou, ajudou e me acalmou nos momentos difíceis, dando força pra continuar.

Aos meus filhos Jaqueline e Felipe que me entenderam e me apoiaram com muito amor e carinho.

Aos meus amigos de mestrado, pelo aprendizado, convívio, união e principalmente pela amizade construída.

A coordenação do programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

Obrigado por tudo!

*É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”*

*(Theodore Roosevelt)*

## RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. Sendo a artropatia a manifestação extra-intestinal mais observada. Anticorpos anti peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e fator reumatóide (FR) são marcadores sorológicos utilizados para triagem de artrite reumatóide (AR). O presente estudo teve como objetivo investigar a presença de anticorpos anti-CCP e FR em pacientes com DC no sul do Brasil. Além disso, foi avaliada a presença de artralgia e espondiloartrites (SpA). Pacientes com DC previamente diagnosticados através de exames clínicos, de imagem, endoscópicos e histológicos, no serviço de Gastroenterologia do HC/UFPR em Curitiba-PR, foram incluídos consecutivamente. Os dados clínicos e demográficos foram coletados pela revisão dos seus prontuários. No total, participaram do estudo 100 pacientes, dos quais 60% (60/100) eram do gênero feminino, com idade média de  $41,9 \pm 12,04$  anos (entre 16 e 83 anos). Como grupo controle, foram utilizados soros de 100 indivíduos saudáveis da mesma área geográfica. Artralgias foram queixas presentes em 55% dos pacientes, sendo observadas em 65,5% das mulheres (36/55) e em 34,5% dos homens (19/55). Não foi encontrada associação entre artralgia e o tipo de tratamento utilizado. Seis pacientes (6/100) tinham SpA previamente diagnosticada (três homens, com EA e três mulheres: duas com artrite periférica e uma com artrite axial). No grupo com DC, anti-CCP foi positivo em apenas um caso, enquanto o FR foi positivo em sete pacientes (7%, 7/100). A paciente positiva para anti-CCP (38 anos, FR 36 UI/ml), preenchia os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* e foi diagnosticada como AR. No grupo controle, o anticorpo anti-CCP foi detectado em um indivíduo (1%) e FR em seis amostras (6%). O presente estudo demonstrou baixa positividade de anticorpos anti-CCP e FR em pacientes com DC. Além disso, verificou-se alta prevalência de artralgia nos pacientes, com seis por cento deles diagnosticados com SpA.

Palavras-chave: Doença de Crohn; fator reumatóide; anticorpo anti peptídeo cíclico citrulinado; artrite reumatóide; espondiloartrites.

## ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal tract. Arthropathy is the most observed extra-intestinal manifestation. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) and rheumatoid factor (RF) are serologic markers used in the screening of rheumatoid arthritis (RA). The present study aimed to investigate the presence of anti-CCP antibodies and RF in patients with CD from southern Brazil. In addition, we evaluated the presence of arthralgia and spondyloarthritis (SpA). CD patients, previously diagnosed by clinical data, imaging, endoscopic and histologic findings in the gastroenterology service of HC / UFPR in Curitiba-PR were included consecutively. Clinical and demographic data were collected through a review of their medical charts. A total of 100 patients participated in the study, of which 60% (60/100) were female, mean age  $41.9 \pm 12.04$  years (16 to 83 years). As a controls, sera from 100 healthy individuals from the same geographical area were used. Arthralgia complaints were present in 55% of the patients, most often seen in women (65.5%, 36/55), but also in 34.5% of men (19/55). No association was found between arthralgia and the type of treatment used. Six patients (6/100) had previously been diagnosed with SpA (three men and three women: two with peripheral arthritis and one with axial arthritis). In the group with DC, anti-CCP was positive in only one case, while RF was positive in seven patients (7%, 7/100). The patient positive for anti-CCP (woman, 38 years, FR 36 IU / ml), had RA diagnosis confirmed by criteria established by the American College of Rheumatology. In the control group, the anti-CCP antibodies was detected in one subject (1%) and RF was positive in six samples (6%). The present study showed low positivity for anti-CCP antibodies and RF in patients with CD. In addition, there was a high prevalence of arthralgia in these patients, with six percent of them being diagnosed with SpA.

Keywords: Crohn's disease; rheumatoid factor; cyclic citrullinated peptide antibody ; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- ÁREAS DO INTESTINO ACOMETIDA POR INFLAMAÇÃO, ESTENOSE E FÍSTULA CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE CROHN.....	15
FIGURA 2 – MECANISMO DA INFLAMAÇÃO NA ARTRITE REUMATÓIDE.....	19
FIGURA 3 - FATOR REUMATÓIDE REAGINDO COM PORÇÃO F <sub>c</sub> DE IgG.....	20
FIGURA 4 - REAÇÃO DE CITRULINIZAÇÃO.....	23
FIGURA 5 - TESTE DE AGLUTINAÇÃO EM LÁTEX PARA DETECÇÃO DE FR.....	26

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DC DE ACORDO COM O GÊNERO.....	28
GRÁFICO 2- POSITIVIDADE DOS AUTOANTICORPOS ANTI-CCP E FR NOS PACIENTES COM DC E CONTROLES .....	30
GRÁFICO 3- PRESENÇA DE ARTRALGIA NOS PACIENTES ESTUDADOS.....	31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1- FREQUÊNCIA DE FATOR REUMATÓIDE IgM EM DIVERSAS DOENÇAS E EM INDIVÍDUOS SADIOS.....	21
TABELA 2 – DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM DC E CONTROLES.....	28
TABELA 2- DADOS CLÍNICOS E TRATAMENTO DOS PACIENTES COM DC.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANTI-CCP	Anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado
AR	Artrite reumatóide
DAI	Doença autoimune
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DC	Doença de Crohn
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drug</i>
ELISA	Ensaio Imunoenzimático de Adsorção
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator reumatóide
RCU	Retocolite Ulcerativa
SpA	Espondiloartrite
UFPR	Universidade Federal do Paraná

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 GERAL .....	12
2.2 ESPECÍFICOS .....	12
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>13</b>
3.1 Doença inflamatória intestinal .....	13
3.2 Doença de Crohn .....	13
3.3 Diagnóstico .....	15
3.4 Acometimento articular e espondiloartropatias na DC .....	16
3.5 Artrite reumatóide .....	18
3.6 Fator reumatóide .....	20
3.7 Anticorpo anti peptídeo cíclico citrulinado .....	21
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
4.1 Aprovação no Comitê de Ética .....	24
4.2 Casuística .....	24
4.2.1 Pacientes com Doença de Crohn .....	24
4.2.2 Controles .....	25
4.3 Metodologia .....	25
4.3.1 Amostras e sujeitos da pesquisa .....	25
4.3.2 Pesquisa de FR .....	25
4.3.3 Pesquisa de anti-CCP .....	26
4.4 Correlação clínico laboratorial .....	27
4.5 Análise dos dados .....	27
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
5.1 Positividade total dos anticorpos (FR e anti-CCP) .....	30
5.2 Associação clínico laboratorial .....	31
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>37</b>
<b>9 ANEXOS</b> .....	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, embora comprometa preferencialmente o intestino delgado no seu segmento terminal, denominado íleo (RUBIN et al., 2006). É caracterizada pela presença de uma inflamação transmural, segmentar, podendo intercalar-se em áreas inflamadas com áreas saudáveis e, ainda, pelo aparecimento de ulcerações, fistulas, estenoses e granulomas (RUBIN et al., 2006).

Nos Estados Unidos e na Europa, a incidência varia 6-20 casos por 100.000 habitantes / ano e a prevalência, de 26 - 198.5 por 100.000 habitantes (RUBIN et al., 2006). No Brasil, não há dados sobre a incidência e prevalência da DC. A DC ocorre mais frequentemente entre 15 e 20 anos de idade, com um pico secundário entre as idades de 55 e 60 anos (KOTZE, 2011). A etiologia precisa da DC ainda permanece desconhecida. No entanto, sabe-se que interações entre vários fatores, incluindo, o sistema imune e genética do hospedeiro além do ambiental desempenham um papel crucial na desregulação da homeostase gastrointestinal, desencadeando uma resposta inflamatória nesse trato. Além disso, ocorre ativação de células T auxiliares (Th1 e Th2), e outras subpopulações de células T, incluindo Th17 e T reguladoras (Treg), que provavelmente desempenham um papel nas doenças inflamatórias intestinais (DII). No entanto, as células Th17 também podem ter funções protetoras e a neutralização de IL-17 não induziu melhora na DC (GEREMIA et al., 2014), a verdadeira função das células Th17 na patogênese da DII ainda necessita ser desvendada (FABEIN et al., 2008).

Manifestações gerais, tais como fadiga, febre e perda de peso são observadas na maioria dos pacientes com DC. Pode ocorrer envolvimento de múltiplos órgãos, porém os órgãos-alvo mais frequentemente acometidos são as articulações, pele e mucosas, olhos, fígado e rins (KOTZE, 2011). Duas manifestações podem ocorrer em pacientes com DII, a artrite, mediada por reação inflamatória, e a artralgia, caracterizada por dor sem inflamação. A artralgia é mais comum entre pacientes com DII, ocorrendo em 40-50% dos pacientes, taxa semelhante à da população em geral. Já a artrite ocorre em aproximadamente 4 a

23% de pacientes com DC e em aproximadamente 10% de colite ulcerativa (ORCHARD et al., 1998).

A artropatia é a manifestação extra-intestinal mais presente nos pacientes, com uma frequência que varia de 4 a 23%, dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados, região afetada e seleção dos pacientes com DC (ORCHARD et al., 1998). As artropatias presentes na DC historicamente são divididas em dois padrões: o primeiro é uma forma de artrite periférica conhecida como artrite enteropática. O segundo padrão, denominado axial, é a sacroiliíte, com ou sem espondilite (VELOSO et al., 1996; NEUMANN; WRIGHT, 1983). Envolvimento articular (periférico ou axial) pode preceder, ser concomitante ou ocorrer após o diagnóstico de DII (ORCHARD et al., 1998; TURKCAPAR et al., 2006). O comprometimento articular associado a DII pertence ao conceito de espondiloartrite (SpA), um conjunto de doenças reumatológicas inter-relacionadas, com características clínicas e genéticas semelhantes. Cerca de 70% dos pacientes com SpA apresentam lesões inflamatórias intestinais, e aproximadamente 26% desses pacientes apresentam anormalidades intestinais compatíveis com DC, detectados por ileocolonosopia (ORCHARD et al., 1998). De acordo com a literatura, 6% a 10% dos pacientes com SpA pode desenvolver DII no seguimento clínico. Além disso, estudos prospectivos com ileocolonosopia em série têm mostrado forte relação entre a presença de inflamação no intestino e nas articulações em pacientes com SpA (MIELANTS et al., 1994; LEIRISALO-REPO et al., 1995).

A artrite reumatóide (AR) é uma doença altamente heterogênea em relação à apresentação clínica e prognóstico. As razões exatas para essa variabilidade são desconhecidas, mas possivelmente são influenciadas por fatores genéticos e ambientais, bem como pelo perfil hormonal e resposta imune (PALM et al., 2001). O anticorpo anti peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e fator reumatóide (FR) são os autoanticorpos mais investigados no diagnóstico da AR. Os anticorpos anti-CCP podem ser positivos anos antes do aparecimento clínico da artrite e são considerados altamente específicos para a AR (DE RICKE et al., 2004). Apesar da elevada especificidade dos anticorpos anti-CCP para AR, estudos recentes demonstraram sua positividade em outras artropatias, como artrite psoriática (VANDER et al., 2005) e artrite idiopática juvenil (HROMADNIKOVA et al., 2002).

A pesquisa dos anticorpos anti-CCP e FR fazem parte dos critérios de classificação do *Colégio Americano de Reumatologia / European League Against Rheumatism* (ACR / EULAR) para AR (ALETÁHA et al., 2010). Dessa forma, a determinação de anti-CCP e FR é de grande interesse na investigação inicial de artrite precoce, tanto no diagnóstico como prognóstico da doença.

Não existem trabalhos no Brasil investigando anti-CCP em pacientes com DII. Na população brasileira com DC, informações sobre artralguas, SpA e AR são escassas. Apenas dois estudos abordaram esta questão: em um estudo retrospectivo, GOLDFARB et al., (1985) estudaram 98 pacientes com Retocolite Ulcerativa (RCU) dos quais 4,3% apresentaram artrite. SOUZA et al. 2002, investigaram na região sudeste do Brasil 30 pacientes com DC e 17 com RCU, descrevendo envolvimento articular em 83,3% e 70,6% , respectivamente.

## **2 OBJETIVOS :**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a presença dos anticorpos anti-CCP e FR na Doença de Crohn e associar os achados com o perfil clínico dos pacientes, visando auxiliar no diagnóstico precoce de AR.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- a) Investigar os anticorpos anti-CCP e FR em pacientes com DC e indivíduos saudáveis da população.
- b) Associar os dados dos auto-anticorpos obtidos com parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes em estudo.
- c) Determinar a prevalência de artralgia e SPA nos pacientes com DII.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Doença inflamatória intestinal (DII)

São relevantes os conhecimentos advindos da imunologia em relação às DII, uma vez que o sistema imunológico participa das funções do trato gastro intestinal e das interações entre hospedeiro e ambiente, que ocorre na luz intestinal. Além disso, o sistema imunológico é importante na identificação da etiologia e patogênese de várias doenças e distúrbios tendo como base conhecimentos adquiridos sobre a função e regulação da resposta imune (KAGNOFF, 2005).

Várias são as doenças com implicações imunogenéticas que acometem o trato gastrointestinal, destacando-se as que acarretam maior comprometimento físico, social e emocional ao indivíduo, como a doença celíaca e a DC. Ambas possuem inúmeros fatores envolvidos em sua etiopatogenia – ambientais, genéticos e imunológicos – tornando difícil o diagnóstico em muitos casos, e mesmo o diagnóstico diferencial entre ambas, principalmente quando se apresentam com diarreia crônica (KOTZE, 2009).

As DII acometem aproximadamente 100-200 a cada 100.000 indivíduos na Europa e Norte da América, sendo as mais conhecidas a DC e RCU, (DUERR RH, 2003). No Brasil, sua incidência não está documentada, contudo alguns autores sugerem o aumento dessas na população brasileira (GABURRI et al., 1998; SOUZA MHLP et al., 2002).

#### 3.2 Doença de Crohn.

A DC foi descrita pela primeira vez no ano de 1932, pelo Doutor Burril B.Crohn e colaboradores, na cidade de Nova York (EUA), como uma inflamação crônica do intestino delgado, que deixava cicatrizes na parede intestinal. Acreditava-se que este distúrbio idiopático, ou seja, de causa obscura e desconhecida, se limitasse ao íleo terminal (porção final distal do intestino delgado), e por este motivo foi inicialmente descrita e conhecida como “ileíte terminal” (STEVENS et al., 2002).

A DC pode se manifestar em qualquer idade, entretanto, a sua maior prevalência diagnóstica se dá entre os 20 a 35 anos de idade, podendo surgir também na infância e na terceira idade. As mulheres são mais afetadas em relação aos homens. Além disso, os primeiros estudos sobre a DC, demonstraram que judeus e norte europeus ou anglo-saxônicos eram os mais afetados. No entanto, atualmente cresce número de casos da doença, não somente nesses grupos étnicos, mas também em afrodescendentes, hispânicos e asiáticos. No Brasil a incidência da DC não é conhecida (POLI, 2007; BAPTISTA, 2008).

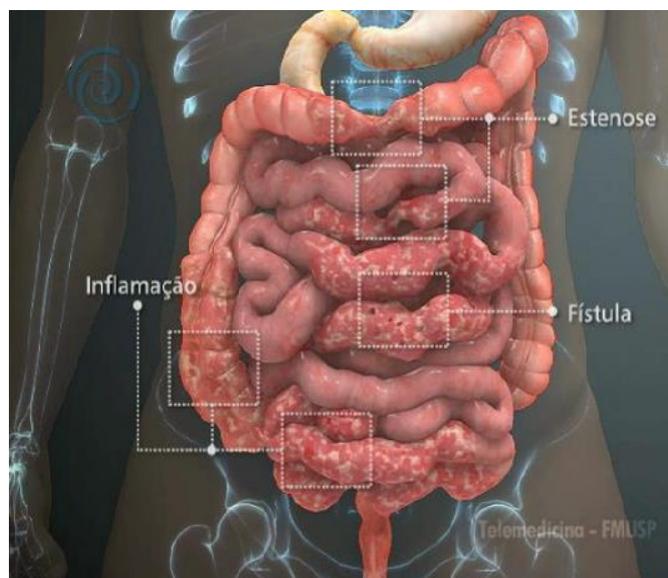
A DC é uma doença inflamatória transmural e recidivante que pode acometer qualquer segmento do tubo digestório, da boca ao ânus. É caracterizada por inflamação descontínua dos segmentos digestivos acometidos, com formas distintas de manifestação em cada indivíduo (luminal, penetrante ou fistulizante). Lesões em regiões distantes, como genitália, pele, pulmão, olhos, fígado, rins e articulações, também foram descritas. A DC é considerada idiopática, pois não se identificou até o momento um agente etiológico específico. Não há dúvida de que existe predisposição genética no desenvolvimento da mesma, e os estudos realizados demonstram que a doença é poligênica (KOTZE, 2011).

Apesar das intensas investigações e dos importantes avanços ocorridos nas últimas décadas, a etiologia da DC continua a ser um enigma, o que dificulta o desenvolvimento de uma estratégia terapêutica específica, bem como a descoberta de uma possível cura. Até ao momento várias hipóteses têm sido propostas, como é o caso da infecção patogênica persistente, desregulação da resposta imune, defeitos na função da barreira da mucosa intestinal e disbiose (SARTOR, 2006). Apesar de todas elas contribuírem para a compreensão da DC, a teoria atual considera que se trata de uma doença complexa, multifatorial que ocorre em indivíduos com predisposição genética. Além de que determinados fatores ambientais e microbianos, induzidos pelo desenvolvimento mundial são responsáveis por causar uma resposta imune inadequada (LAPAQUETTE et al., 2012a).

De acordo com alguns estudos, indivíduos portadores da DC apresentam níveis aumentados de ambas as citocinas, IL-23 e IL-17, tanto na mucosa intestinal como no soro, devido a uma desregulação do mecanismo inflamatório característico

das DII (NASER et al., 2012). Nesse aspecto, considera-se que o uso de anticorpos monoclonais anti-IL-23p40 poderá constituir uma opção terapêutica promissora para o tratamento desses doentes, já que inibem a produção de IL-23 e IL-17 nas células da lâmina própria (NASER et al., 2012).

FIGURA 1 - ÁREAS DO INTESTINO ACOMETIDA POR INFLAMAÇÃO, ESTENOSE E FÍSTULA CARACTERÍSTICA DA DOENÇA DE CROHN.



FONTE: [www.crohnecolite.com.br](http://www.crohnecolite.com.br)

### 3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da DC é variável e pode ser difícil. Um único exame pode não ser suficiente devido às diferentes formas clínicas que a doença apresenta. O diagnóstico inclui a anamnese, exame físico e exames complementares. Dentre os exames complementares têm-se exames endoscópicos, radiológicos, laboratoriais, histológicos e ultrassonográficos (MAGALHÃES, 1993; HANAUER, 1997).

A endoscopia digestiva alta revela o padrão em que se encontram as paredes intestinais e se há inflamação, sendo indicada a pacientes que possuem sintomas abdominais altos. A presença de inflamação focal com úlceras aftóides e

lineares, além de mucosa de permeio normal sugerem a DC. A colonoscopia pode revelar alterações colônicas e avalia o íleo terminal. Os achados podem ser relacionados com exames histopatológicos de biópsias das mucosas e avaliação radiográfica das áreas afetadas pela doença (HANAUER, 1997).

Os marcadores sorológicos ainda não estão aprovados por nenhuma agência regulatória, porém são muito utilizados pelos especialistas em casos indefinidos, onde há dúvida relativa ao diagnóstico. Esses marcadores incluem o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (IgA e IgG ASCA) e anticorpo anti citoplasma de neutrófilo (ANCA). O marcadores IgA-ASCA é o mais específico, porém poucos sensível, uma vez que nem todos os pacientes com DC são positivos para o mesmo. Entretanto, aqueles que possuem esse marcador têm maior probabilidade de terem a DC (SGANZERLA, 2006).

#### 3.4 Acometimento articular e espondiloartropatias na DC

As articulações estão entre os órgãos mais afetados na DC, com dois padrões principais de acometimento articular descritos, artrite periférica e axial respectivamente (NEUMANN et al., 1983; VELOSO et al., 1996). A artrite periférica em pacientes com DC ocorre em frequência que varia de 2,8% a 31%. O envolvimento axial inclui a espondilite e a sacroilíte, sendo geralmente mais comum em pacientes com DC (5% a 22%) nos estudos publicados (SALVARANI et al., 2001; PALM et al., 2001). Além disso, podem ocorrer manifestações periarticulares como entesite, tendinite e periostite.

Parece que a artrite periférica e axial em pacientes com DC são formas clínicas distintas. Enquanto o envolvimento axial pode preceder o início da doença intestinal em anos, isso é raro na forma de artrite periférica. Aproximadamente de 2 a 12% dos pacientes com DII podem apresentar SpA (SMALE et al; 2001). O curso da SpA não está relacionado à atividade da doença intestinal, enquanto episódios de artrite periférica podem refletir períodos de atividade inflamatória da mesma (GRAVALLESE; KANTROWITZ, 1988).

SpA refere-se a uma doença específica, como também representa um grupo de desordens relacionadas, que incluem espondilite anquilosante, artrite

psoriática, artrite reativa, SpA relacionada com DII e SpA não usual. Recentemente foi proposta uma classificação para SpA em doença axial e periférica. Fenotipicamente, estas doenças têm várias características em comum, incluindo dor lombar inflamatória, artrite periférica (geralmente uma oligoartrite dos membros inferiores), entesite, dactilites e manifestações extra-articulares, como uveíte e psoríase. Geneticamente, essas doenças estão associadas com o HLA-B27 (STOLWIJK et al., 2012).

Em contraste com os sintomas da artrite periférica, a sintomatologia e o curso clínico da sacroilíte e da espondilite anquilosante são independentes da evolução da doença intestinal e apresentam um curso crônico e progressivo (DE VLAM et al., 2000; PALM et al., 2002). A faixa etária de início dos sintomas da forma idiopática é abaixo dos 40 anos e, nos casos associados à DII, pode ocorrer em qualquer idade (GRAVALLESE EM et al., 1988; MAEDA K et al., 1994). A espondilite idiopática é mais comum em homens do que em mulheres (2-4:1) e tem associação com o HLA B27, o que não ocorre com a artrite periférica (DE VLAM K et al., 2000; HOLDEN W et al., 2003). Não existem estudos sobre a resposta do componente articular ao tratamento com drogas de base para as DII. Geralmente a melhora intestinal está associada à melhora do componente periférico da artrite enteropática.

São escassos os estudos abordando manifestações reumáticas em pacientes com DII no Brasil. SOUZA et al. (2002) analisaram a frequência da admissão de casos de DC bem como características clínicas e demográficas em um hospital de Ribeirão Preto, no período de 20 anos. Os autores analisaram 126 pacientes com DC e 131 com RCU, identificando manifestações articulares em 37/257 desses (14,4%), sendo 25/37 (83,3%) em DC e 12/37 (32,4%) em RCU. LANNA et al (2004), analisou no Hospital das Clínicas da UFMG, 130 pacientes com DII (71 com DC e 59 com RCU), atendidos de forma consecutiva, no período de agosto de 2000 a março de 2003. Os autores identificaram frequência elevada de manifestações articulares (41,5%) no total dos pacientes. Artrite periférica ocorreu em 25,4% (29,6% com DC e 20,3% com RCU) e acometimento axial em 15,6% (19,7% com DC e 8,5% com RCU) dos pacientes. As articulações periféricas mais acometidas foram joelhos (56,1%), tornozelos (29,3%) e coxofemorais (29,3%). Predominou o padrão de acometimento articular assimétrico (65,6%) e oligoarticular

(84,6%). Dor lombar inflamatória ocorreu em 13/130 (10%) pacientes no total: 8/71 (11,3%) com DC e 5/59 (8,5%) com RCU. Oito dos 13 pacientes preenchiam critérios para a classificação de espondilite anquilosante, todos com DC, sendo 6 do sexo masculino. Alterações radiográficas das articulações sacroilíacas foram identificadas em 12/130 pacientes (9,2%); sendo em 10 (14,1%) pacientes com DC e em 2 (3,4%) com RCU. SCARPA et al. 1992, da Universidade de Nápoles (Itália), estudaram 79 pacientes com RCU e artrite e observaram que o número de articulações afetadas estava relacionado com a forma de acometimento. Os pacientes com proctite tinham mais articulações envolvidas do que aqueles com coloproctite. Entretanto, VELOSO et al. (1996) da Universidade de São João do Porto (Portugal), não identificaram relação entre a presença de artrite e o segmento do cólon acometido em 343 indivíduos com RCU estudados. A extensão, localização, duração e o aparecimento de complicações da DII como as fístulas e estenoses, bem como a ressecção do local inflamado, não alteram a evolução da espondilite anquilosante ou da sacroilite nos pacientes com DC ou com RCU.

Esses achados indicam a relevância de se investigar a concomitância de doenças reumáticas em pacientes com DC, tais como AR e SpA.

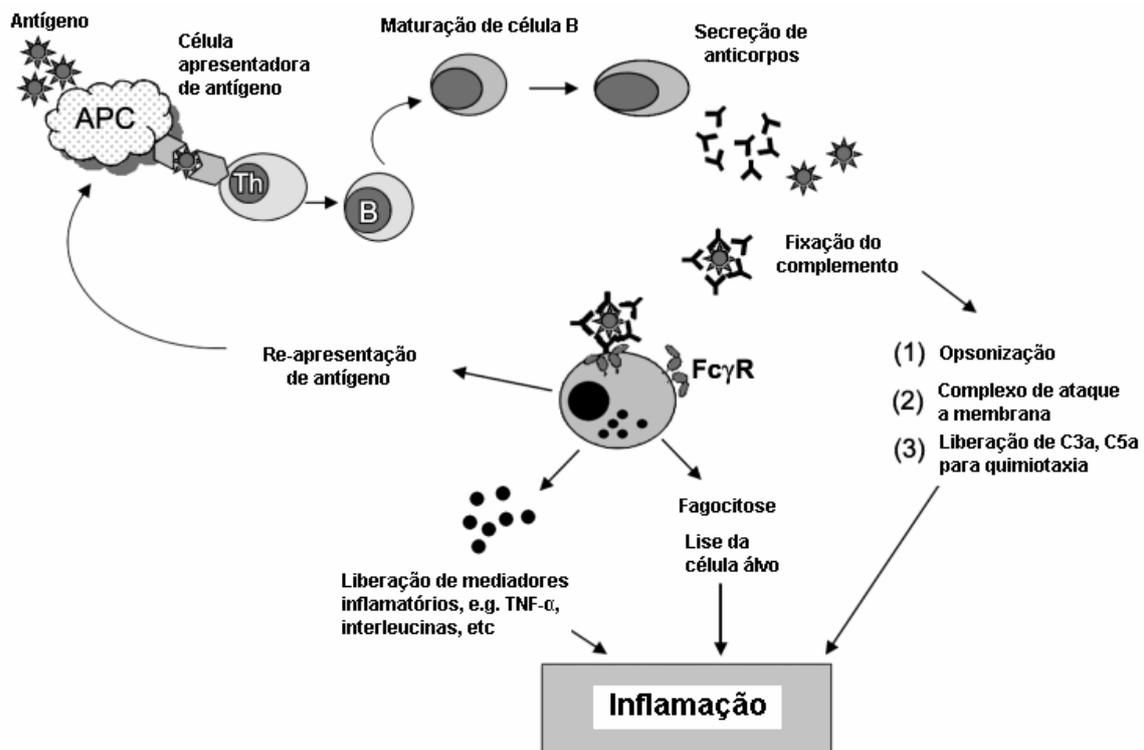
### 3.5 Artrite Reumatóide

A AR é uma doença inflamatória crônica que atinge aproximadamente 1% da população mundial. Caracteriza-se como uma doença autoimune (DAI) progressiva que afeta simetricamente articulações diartrodiais, principalmente punhos e dedos, podendo progredir para articulações maiores, tais como joelhos, ombros e cotovelos (TEHLIRIAN C.V., et al 2008) (Figura 3). Caso não tratada adequadamente pode gerar dor e incapacidade física, agravando estados depressivos e contribuindo de forma significativa para a queda na qualidade de vida dos pacientes (KOJIMA et al., 2009). Seu tratamento baseia-se no uso de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais, corticosteroides, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (*Disease-modifying antirheumatic drug* - DMARD) e agentes imunobiológicos (SHOELFELD et al., 2008).

Sabe-se que a história natural da AR é influenciada por múltiplos fatores prognósticos, incluindo sexo do paciente, idade, história familiar, título de autoanticorpos, HLA DR4 e DR1, doenças concomitantes, condições socioeconômicas e ambientais, entre outros (WALDENBURGER et al., 2008).

A busca por marcadores prognósticos da AR tem sido objeto de inúmeros estudos. Autoanticorpos com diferentes especificidades já foram identificados no soro de pacientes com AR, dentre eles destacam-se o FR IgM e o anti-CCP (VAN BOEKEL et al., 2002). Recentemente, o anticorpo anti-CCP foi incluído nos novos critérios de diagnósticos da AR (ALETAHA D et al., 2010).

FIGURA 2 - MECANISMO DA INFLAMAÇÃO NA ARTRITE REUMATÓIDE



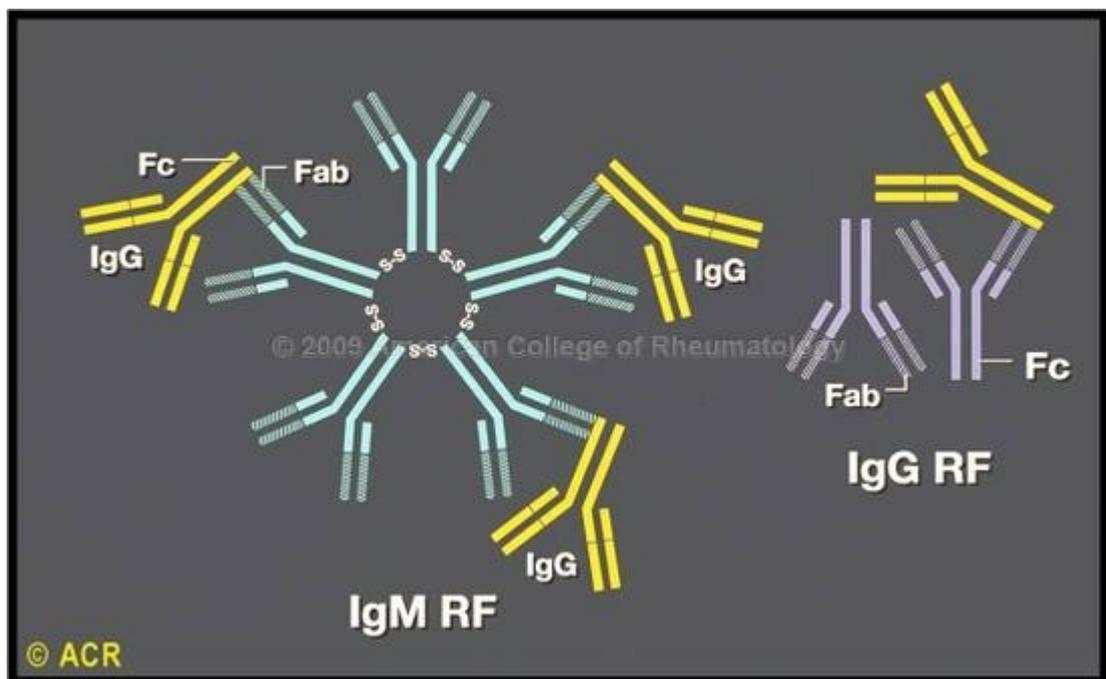
FONTE: Adaptado de SARDJONO, MOTTRAM, HOGARTH, 2003.

NOTA: APC = célula apresentadora de antígeno

### 3.6 - Fator reumatoide

O FR representa um grupo de autoanticorpos caracterizados pela habilidade de reagir com as cadeias pesadas gama 2 e 3 da porção Fc da IgG e, é considerado um dos marcadores imunológicos da AR. O FR atua ativamente na patogênese da AR, sendo sua presença sugestiva de prognóstico desfavorável (GOODSON et al., 2008). *In vivo*, o FR pode ocorrer nas classes IgA, IgG ou IgM, porém a classe IgM é a que se detecta sorologicamente com maior frequência (BUREK et al., 1995) (Figura 3).

Figura 3- FATOR REUMATÓIDE REAGINDO COM PORÇÃO Fc DA IgG.



FONTE: Rheumatology.org

O FR é utilizado frequentemente para diferenciar AR de outras artrites crônicas, sendo que na AR, é geralmente detectado em altos títulos, com sensibilidade de aproximadamente 80% e especificidade de 70%. Outras doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, hepatite crônica ativa, sífilis, sarcoidose, endocardite infecciosa, tuberculose, hanseníase e algumas

infecções parasitárias podem mostrar positividade para esse anticorpo, porém geralmente em títulos baixos (HELLMANN et al., 2004, HABASH-BSEISO et al., 2005).

**TABELA 1- FREQUÊNCIA DE FATOR REUMATÓIDE IgM EM DIVERSAS DOENÇAS E EM INDIVÍDUOS SADIOS**

**Tabela 1 - Frequência do fator reumatóide IgM em diversas enfermidades e em indivíduos normais**

<b>Condição clínica</b>	<b>Frequência</b>	<b>Condição clínica</b>	<b>Frequência</b>
Artrite reumatóide	70%-80 %	Crioglobulinemia	Até 10%
Síndrome de Sjögren primária	55%	Endocardite subaguda	25%-60%
Lúpus eritematoso sistêmico	15%-35%	Hepatite crônica	15%-70%
Esclerose sistêmica	20%-30%	Tuberculose	15%
Doença mista do tecido conjuntivo	50%-60%	Infestações parasitárias	20%-90%
Polimiosite	26%	Infecções virais	15%-65%
Poliarterite nodosa	35%	Pneumoconioses	10%-15%
Granulomatose de Wegener	5%-20%	Sífilis	1%-15%
Artrite idiopática juvenil	10%-15%	Sarcoidose	5%-30%
Tumores	5%-25%	Indivíduos hígidos	1%-12%

FONTE: [www.moreirajr.com.br](http://www.moreirajr.com.br)

### 3.7 Anticorpo anti peptídeo cíclico citrulinado.

A descoberta dos anticorpos anti-CCP teve início em 1964, com a identificação do fator perinuclear, por NIENHUIS e MANDEMA. Através de reações de imunofluorescência indireta nas quais o soro de pacientes com AR reagia com células da mucosa oral humana, os autores detectaram positividade em certas regiões celulares próximas ao núcleo, porém sem identificar o componente proteico envolvido (NIENHUIS, R. L.; MANDEMA, E. 1964).

Posteriormente, SEBBAG et al. (1995) evidenciaram que o fator perinuclear nada mais era do que uma proteína citrulinada associada a filamentos de

queratina pertencentes ao citoesqueleto. Os autores denominaram o auto-anticorpo envolvido nesse reconhecimento de antifilagrina, nomenclatura essa que mais tarde foi substituída pelo atual anti-CCP.

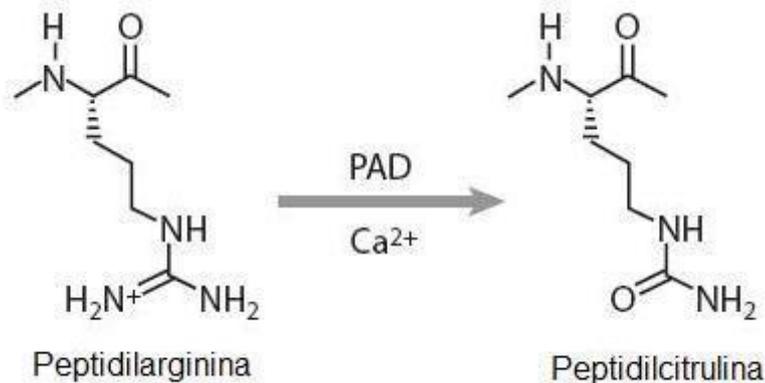
Os anticorpos anti-CCP são produzidos localmente na membrana sinovial inflamada e no líquido sinovial de pacientes com AR (REPARON-SCHUIJT et al., 2001) e são capazes de reagir com diversos peptídios citrulinados (ALESSANDRI et al., 2008). Apesar de não se conhecer o peptídio citrulinado existente nas articulações, um número de peptídios altamente reativos já foi identificado, dentre eles a filagrina, vimentina, fibrina e alfaenolase (ALESSANDRI et al., 2008). Em especial, peptídios citrulinados de vimentina se mostraram altamente específicos para a AR. Tais peptídios são atualmente utilizados nos kits de anti-CCP de segunda geração.

A citrulinização é caracterizada por uma modificação pós-traducional de uma determinada proteína, na qual um resíduo de arginina é convertido em citrulina. A arginina é um aminoácido de caráter fortemente básico devido à presença de um grupamento guanidina. A citrulina resultante perde tal característica básica devido a sua natureza neutra. O processo é catalisado pela enzima PAD (Figura 5).

Além da reação de citrulinização, a citrulina também pode ser gerada como produto secundário da ação entre a óxido nítrico sintetase (NOS) e a arginina (ALIVERNINI et al., 2008).

Uma vez que os auto-anticorpos podem ser detectados em fases precoces da doença, sua utilidade diagnóstica e prognóstica é notável, sendo considerados marcadores de pior prognóstico para a afecção (NISHIMURA, et al., 2007). O anticorpo anti-CCP pode também ser detectado nos pacientes FR negativos, devido a sua elevada sensibilidade (VOSSENAAR, 2004; VAN DER CRUYSSSEN et al., 2005; FABIEN et al., 2008).

FIGURA 4 - REAÇÃO DE CITRULINIZAÇÃO



FONTE: Adaptado de INBODEM (2009)

O aminoácido citrulina não é usualmente encontrado nas diversas estruturas protéicas humanas e, portanto, sua geração pode induzir resposta imunológica. Apesar de ser detectado ocasionalmente em pacientes sem AR (VOSSENAAR, 2004; VAN DER CRUYSSSEN et al., 2005; FABIEN et al., 2008), os testes imunoenzimáticos recentemente desenvolvidos para quantificação de anticorpos anti-CCP têm demonstrado sensibilidade de 78% e especificidade de 95% para AR (NISHIMURA et al., 2007).

COHEN et al (2008) revelaram que há um aumento no risco de desenvolvimento de outras DAI além da AR como esclerose múltipla e artrite psoriática em portadores de DII. Alguns autores já investigaram anti-CCP em pacientes com DC, como no Hospital Evangelismos na Grécia (PAPAMICHAEL et al., 2009), detectando cerca de 1% de positividade. No Brasil não existem estudos abordando tal assunto.

Nesse contexto, o presente estudo se justifica pelos seguintes aspectos:

- a) Pacientes com DC apresentam com frequência dores articulares em grau moderado a intenso. O desenvolvimento de novos testes laboratoriais com alta sensibilidade como o anticorpo anti-CCP possibilita a investigação da AR nesse grupo de pacientes.

- b) São escassos os estudos que fizeram tal abordagem em pacientes com DC.
- c) O uso de medicamentos imunossupressores pelos pacientes com DC pode minimizar ou modificar os sintomas clínicos de AR e dessa forma eventuais pacientes com DC e AR concomitantes podem não ser diagnosticados.
- d) Poucos estudos realizados com pacientes brasileiros abordaram as queixas reumáticas em pacientes com DC.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Aprovação pelo Comitê de Ética**

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob o número 2657.264/2011-11.

O estudo teve desenho transversal analítico, com coleta de dados históricos.

### **4.2 Casuística**

#### **4.2.1 Pacientes com DC**

Foram incluídos no estudo um total de 100 pacientes previamente diagnosticados como portadores de DC. O diagnóstico da DC foi baseado na presença das manifestações clínicas, radiológicas, endoscópicas e anatomopatológicas, sendo os pacientes acompanhados pelo ambulatório de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas da UFPR. As amostras de soro dos pacientes fazem parte de outro projeto desenvolvido pelo Laboratório de Imunopatologia, o qual foi previamente aprovado por esse Comitê (número de registro no CEP: 1111.150/2005- 09).

#### 4.2.2 Controles

Como grupo controle, foram estudadas amostras de soros de 100 indivíduos voluntários e sadios. As amostras de sangue desses indivíduos fazem parte da soroteca do Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas - UFPR. Tais amostras foram obtidas de profissionais e estudantes da área da saúde, não aparentados com o grupo em estudo, os quais tiveram seu sangue coletado após esclarecimento e consentimento formal prévios.

#### 4.3 Metodologia

##### 4.3.1 Amostras e sujeitos da pesquisa

As amostras de soro, tanto dos pacientes como dos controles, encontravam-se disponíveis na soroteca do Laboratório de Imunopatologia do HC-UFPR. As alíquotas de soro estão armazenadas em tubos *ependorf* e estocadas à temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  até o momento das determinações laboratoriais.

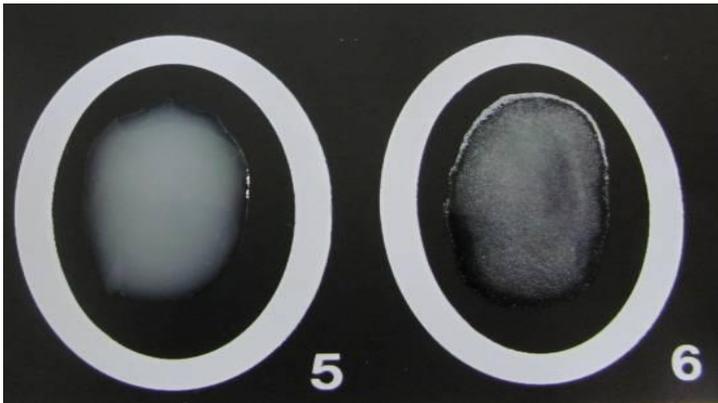
##### 4.3.2 Pesquisa do FR

O FR foi investigado nas amostras através da técnica de aglutinação por látex (BioSystems, S.A., Barcelona, Espanha). Esta se baseia na reação entre o FR presente nos soros teste e as partículas de látex de poliestireno sensibilizados por IgG humana. Com a adsorção passiva de IgG às partículas do látex, ocorre exposição dos determinantes de IgG que reagem com o FR, resultando em uma reação de aglutinação. Na placa de precipitação se adicionam volumes iguais de soro e látex sensibilizado e homogeneiza-se por agitação, durante 2 minutos.

São consideradas positivas as amostras com nítida aglutinação, as quais são então diluídas em solução de cloreto de sódio 0,9% para definição do título final da reação. Controles positivos e negativos são incluídos em cada bateria de reação.

FIGURA 5: TESTE DE AGLUTINAÇÃO EM LÁTEX PARA DETECÇÃO DO FR.

Teste número 5 ausência de aglutinação, reação negativa para FR. Teste número 6 presença de aglutinação, reação positiva para FR.



FONTE: [www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com)

#### 4.3.3 Pesquisa do anticorpo anti-CCP

Para a detecção semi-quantitativa de anticorpos anti-CCP no soro, as amostras foram investigadas por imunoensaio enzimático (ELISA), utilizando kits comerciais (Inova Diagnostics Inc., USA San Diego, California). A reação consiste em diluir as amostras 1:100 e aplicar 100 µl de cada amostra e controles aos micropoços de poliestireno revestidos com peptídios cíclicos citrulinados sintéticos altamente purificado, contendo resíduos de arginina modificado. Após 30 minutos em temperatura ambiente, faz-se a lavagem com a solução de lavagem diluída (solução tampão salina Tris e Tween 20,25) por três vezes, invertendo a placa na última lavagem em papel absorvente para retirar todo o líquido residual. Adiciona-se 100 µl do conjugado horseradish peroxidase (HRP) IgG em cada poço, os quais são novamente lavados após nova incubação de 30 minutos. Adiciona-se em seguida 100 µl do cromógeno tetrametilbenzidina (TMB) em cada poço, incubando no escuro por 30 minutos e por fim 100 µl da solução de parada (ácido sulfúrico 0,344 M). Homogeneiza-se suavemente e procede-se a leitura em leitora de ELISA (Organon Teknika Reader 530 version 1,24) a 450 nm de densidade óptica. A reatividade para

cada amostra é calculada pela divisão da média da absorbância da amostra pela média da absorbância do controle baixo positivo. O resultado é multiplicado pelo número de unidades encontradas no controle baixo positivo. Os resultados das amostras são classificados qualitativamente como negativo, fracamente positivo, moderadamente ou fortemente positivo, de acordo com os dados sugeridos pelo fornecedor. Valores menores ou iguais a 20UI são considerados negativos.

#### 4.4 Correlação clínico-laboratorial

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos através de revisão dos prontuários médicos. Idade, gênero, localização da doença, presença de artralgia e tratamento foram tabulados em planilhas do Excel e analisados em relação aos dados laboratoriais obtidos.

#### 4.5 Análise dos dados

Os dados clínicos, demográficos e os resultados dos testes laboratoriais foram organizados na forma de tabelas e/ou gráficos. Para as variáveis contínuas foi calculada a média, mediana e desvio padrão. Aplicou-se os testes estatísticos qui quadrado e teste de FISHER para análise de frequência com o auxílio do programa Prisma 5.0, visando avaliar a associação entre as variáveis investigadas. Foram considerados significativos valores de  $p \leq 0.05\%$ .

## 5 RESULTADOS

No total, foram analisadas amostras de soro de 100 pacientes com DC, sendo 60% (60/100) do sexo feminino e 40% (40/100) masculino, com faixa etária variando entre 16 a 83 anos (média  $41,9 \pm 14,89$  anos; Tabela 1; Gráfico 1)

No grupo controle a idade variou entre 23 a 81 anos, com média de  $47,6 \pm 15,8$  anos, sendo 62% indivíduos (62/100) do sexo feminino e 38% (38/100) do

sexo masculino. Os dados demográficos dos pacientes e controles podem ser observados na tabela 1.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM DC DE ACORDO COM O GÊNERO.

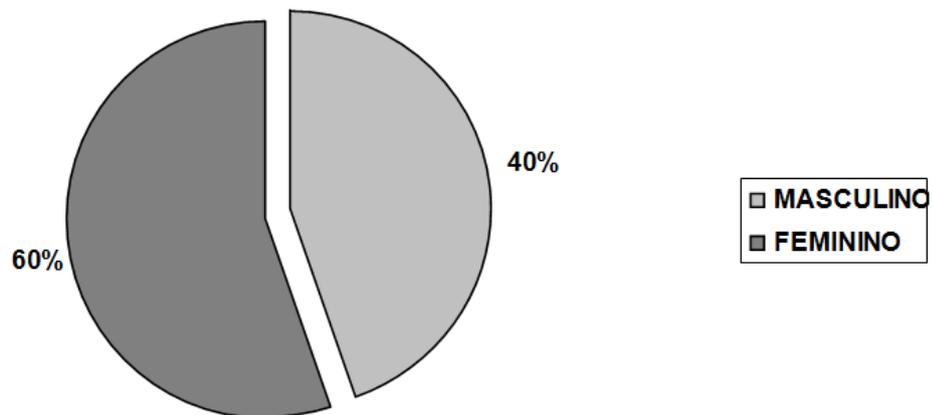


TABELA 2: DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM DC E CONTROLES

<b>Grupos</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Controles</b>
	<b>N=100</b>	<b>N=100</b>
	<b>% (n)</b>	<b>% (n)</b>
Idade média (anos)	41,9	47,6
Faixa etária	16 – 83	23 – 81
Sexo feminino	60% (59/100)	62% (62/100)
Sexo masculino	40% (41/100)	38% (38/100)

Os dados clínicos dos pacientes incluídos no presente estudo estão apresentados na tabela 2.

TABELA 3: DADOS CLÍNICOS E TRATAMENTO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

<b>Grupos</b>	<b>Pacientes</b>
	<b>% (n= 100)</b>
<b>Localização da DC</b>	
Colônica	29 (29/100)
Ileal	44 (44/100)
Ileocolônica	27 (27/100)
<b>Tratamento</b>	
Azatioprina	54
Azatioprina/infliximabe	7
Infliximabe	5
Metotrexato	1
Azatioprina/corticosteróide	6
Mesalazina/corticosteroide	1
Corticosteróide	4
Mesalazina	4
Infliximab/corticosteroide	2
Mesalazina/azatioprina	1
Sem tratamento	12
Outros	3

### 5.1 Positividade total dos anticorpos (anti-CCP e FR)

A positividade total dos anticorpos anti-CCP e FR nos pacientes com DC foi de 8% (8/100), e no grupo controle de 7% (7/100). Não houve diferença significativa entre os pacientes com DC e o grupo controle.

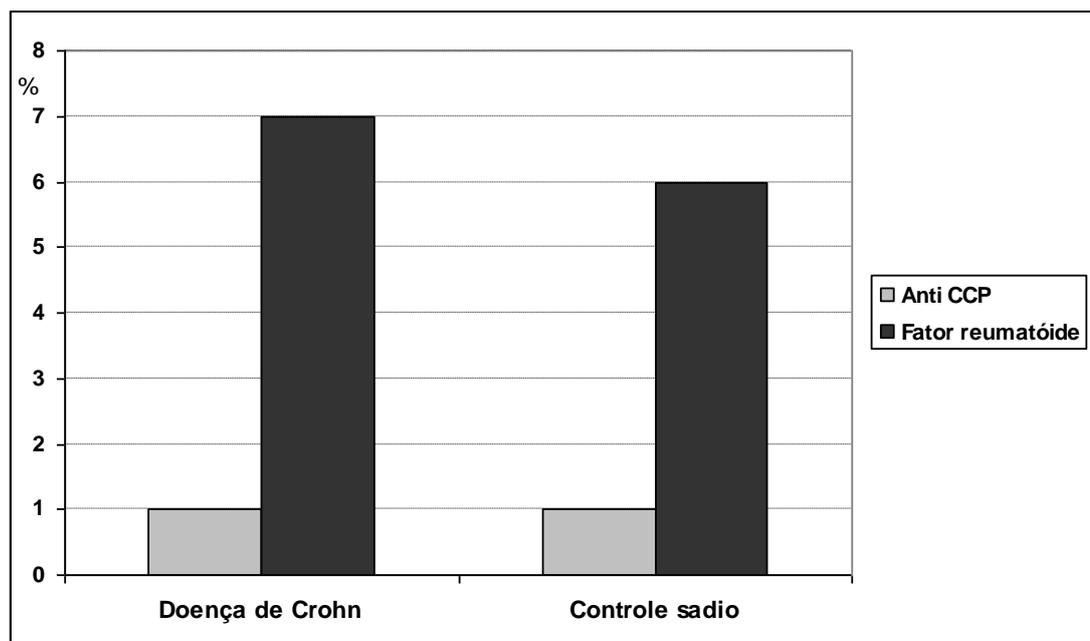
Dentre os pacientes, 7% (7/100) apresentaram positividade para FR com títulos que variaram de 8 UI/mL a 32 UI/mL, sendo 4 mulheres e três homens com idade que variou entre 25 a 49 anos de idade.

Somente 1% (1/100), dos pacientes foi positivo para anti-CCP com valor de 42 UI/mL, sendo uma mulher com 38 anos de idade e há três anos com diagnóstico de DC.

O diagnóstico prévio de AR foi feito com base nos critérios estabelecidos pelo American College of Rheumatology (ARNETT et al., 1988) pelo serviço de Reumatologia do HC/UFPR.

No grupo controle a positividade do FR foi de 6% (6/100) variando de 8 UI/mL a 16 UI/mL, enquanto do anti-CCP foi de 1% (1/100) com 20 UI/mL.

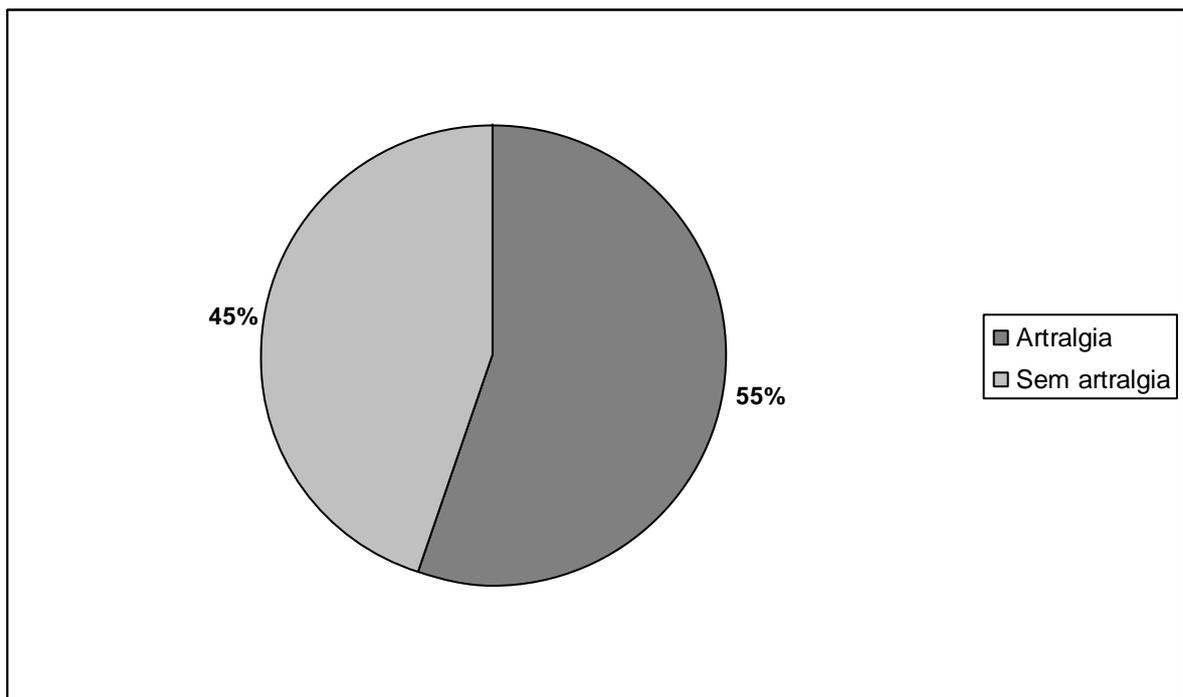
GRÁFICO 2: POSITIVIDADE DOS AUTOANTICORPOS ANTI-CCP E FR EM PACIENTES COM DC E CONTROLES.



## 5.2 Associação clínico-laboratorial

Todos os 100 pacientes tiveram seu prontuário revisado. Desses, 55% tinham queixa de artralgia sendo 37 do sexo feminino e 18 do sexo masculino; 45% não relataram tal sintoma, sendo 23 do sexo feminino e 12 do sexo masculino (gráfico 3). Dentre os 55 pacientes com artralgia, seis possuíam SpA previamente diagnosticadas pelo serviço de Reumatologia do HC/UFPR, três homens e três mulheres. Todos os homens apresentavam espondilite anquilosante. Entre as mulheres, duas tinham artrite periférica e uma artrite axial. Todos os seis pacientes tinham mais de dois anos de diagnóstico de DC, quatro deles estavam em tratamento com azatioprina e dois estavam sendo tratados com infliximabe.

GRAFICO 3: PRESENÇA DE ARTRALGIA NOS PACIENTES ESTUDADOS.



## 6 DISCUSSÃO

São raros os estudos investigando o impacto da dor articular na qualidade de vida de pacientes com DII. Pacientes com doenças crônicas como a DC, muitas vezes apresentam concomitância com outras afecções que contribuem negativamente sobre sua qualidade de vida. O presente estudo destaca a alta taxa de sintomas articulares relatada em pacientes com DC; sendo artralgia a queixa em 55% destes, e mais frequente nas mulheres do que em homens na proporção de 2:1. Outros autores observaram resultados similares, descrevendo artralgia em 20-50% dos pacientes com DII (PALM et al., 2001). LANNA et al (2004), encontraram manifestações articulares em (41,5%) dos 130 pacientes no Hospital das Clínicas da UFMG, com DII sendo 71 com DC e 59 com RCU, de 2000 a março de 2003 dos pacientes, SOUZA et al, de (2002) num hospital de Ribeirão Preto, analisaram 257 pacientes no período de 20 anos, encontrando 14,4% de dor articular, PAPAMICHAEL et al., 2009 reportaram no hospital Evangelismo em Atenas (Grécia) em 134 pacientes com DII onde 35,8% apresentavam dor articular.

São reconhecidos dois principais padrões de envolvimento articular em DII, a artrite periférica ou enteropática e a axial que, constitui sacroilite, com ou sem espondilite (VELOSO et al.,1996; NEUMANN et al.,1983; HOLDEN et al., 2003). Manifestações articulares periféricas são descritas com maior frequência em pacientes com DII e estavam presentes em 95% dos pacientes com DC estudados por REINISCH et al (2003). Quando os sintomas articulares aparecem durante as crises de DII, tais achados podem ser subestimados, pois a lombalgia e/ou artralgia podem ser atribuídas à doença intestinal. O mecanismo de desenvolvimento de artrite em pacientes com DII envolve um componente genético, sendo a microbiota luminal muitas vezes o gatilho para seu desenvolvimento em pacientes susceptíveis (ORCHARD et al., 1998).

Neste estudo, seis pacientes, três homens e três mulheres tinham diagnóstico prévio de SpA. Sabe-se que a associação entre lesões da mucosa intestinal e SpA é forte, particularmente em pacientes com DII (PORZIO et al., 1997). Alguns estudos têm mostrado que até 70% dos pacientes com SpA têm lesões inflamatórias intestinais (SMALE et al; 2001). Em um estudo prospectivo com

123 pacientes com SpA, 6% desenvolveram DC em um período de evolução que variou de 2 a 9 anos após o primeiro sintoma articular (HOLDEN et al., 2003).

ANDRETTA et al. (2012), estudando 70 pacientes com SpA, descreveram um aumento da positividade do anticorpo ASCA IgA. Postula-se que o evento inicial na patogênese da DC seria a ruptura da integridade da mucosa intestinal, promovendo aumento da permeabilidade a macromoléculas e maior exposição antigênica ao sistema imune aumentando a exposição de antígenos oriundos de alimentos e de micro-organismos, conseqüentemente levando a um maior contato com células de defesa, desencadeando uma reação inflamatória e imune com a produção de anticorpos (incluindo ASCA).

Há estudos interessantes relacionando a imunopatogênese da DII e SpA. Similaridade entre as alterações de moléculas que regulam a resposta imunológica no intestino de pacientes com SpA, tem sido observada na DII. Por exemplo, a E-caderina, uma glicoproteína transmembrana que medeia a adesão intercelular de células epiteliais é altamente expressa tanto no intestino de pacientes com DII como em pacientes com SPA. Inflamação subclínica, crônica ou aguda do intestino, mesmo em pacientes sem lesões macroscópicas, pode indicar alteração na regulação dessas proteínas, sendo um evento precoce no desenvolvimento da inflamação intestinal. Além disso, E-caderina é ligante de uma integrina em células T intra-epiteliais (DEMETTER P et al., 2000). Aumento da expressão da integrina  $4\beta 7$  foi observada em culturas de células T obtidas de mucosa do intestino de pacientes com SpA (VAN DAMME N et al., 2001) e de DC (ELEWAUT D et al., 1998). Ainda, aumento da expressão desta integrina foi encontrado em pacientes sem sinais histológicos de inflamação do intestino, sugerindo que anormalidades comuns em pacientes com DII e SpA podem preceder a inflamação clínica (VAN DAMMEN et al., 2001).

A associação de DAI com a DC depende de fatores genéticos, ambientais e imunológicos, ressaltando a importância da investigação de DAI em pacientes com DC (KOTZE 2009; INOKUCHI et al 2005; CANBAY et al, 2001; LEE; BELLARY; FRANCIS, 1999; SHAH et al, 1998; JARNEROT; AZAD KHAN; TRUELOVE, 1975). Trabalho realizado por COHEN et al (2008), revelou que há um aumento no risco do desenvolvimento de outras DAI como esclerose múltipla, AR e artrite psoriática em

pacientes com DII. As DAIs de tireóide são conhecidas como complicações das DII. INOHUCHI et al (2005) relatam dois casos em pacientes do sexo feminino e adultos, com DC e DAI da tireóide (tireoidite de Hashimoto e doença de Graves). SHAH et al (1998) descreveram a ocorrência de tireoidite de Hashimoto em três pacientes com DC, dois do sexo feminino (43 e 55 anos de idade) e um masculino (44 anos de idade), postulando também que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos nesta associação e que o conceito de autoimunidade é importante na patogênese das DII.

Para o diagnóstico de AR, entre as recomendações estabelecidas citam-se o anti-CCP e o FR, sendo que o anti-CCP detém sensibilidade semelhante à do FR, porém com uma alta especificidade, principalmente na fase inicial da doença. O FR, no entanto, apresenta sensibilidade e especificidade limitada, principalmente no início da AR (MOTA et al., 2011). No presente estudo, a triagem para investigação de AR foi feita com esses dois auto-anticorpos, FR e anti-CCP. Apenas um paciente foi positivo para os dois marcadores, sendo que houve dificuldade no diagnóstico de AR em função da falta de sintomas apresentada pelos pacientes, provavelmente pelo uso de imunossupressores utilizados no tratamento da DC. Os resultados da presente investigação mostraram uma baixa prevalência de anti-CCP e FR em pacientes com DC, independentemente da presença de artralgia, semelhantemente a positividade observada no grupo controle. Taís dados são consistentes com o estudo feito por KOUTROUBAKIS et al (2007), no hospital de Heraklion, em Creta na Grécia, onde os autores relataram uma baixa prevalência de anticorpos anti-CCP em pacientes com DII. Além disso, no Hospital Evangelismos, em Atenas na Grécia, outros dois autores demonstraram uma baixa prevalência de anti-CCP IgG, bem como anticorpos IgA anti-CCP em pacientes com DII com manifestações artríticas (PAPAMICHAEL et al., 2009; AL-JARALLAH et al., 2013 ).

Em relação ao tratamento, drogas anti-inflamatórias poderiam ser usadas para tratar a dor articular. No entanto, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) devem ser evitados em pacientes com DII. Evidências sugerem que estas drogas podem desencadear crises da DII (BONNER et al., 2004). De modo geral, os fármacos mais utilizados no tratamento da DC são os aminossalicilatos, corticóides, antibióticos, DMARD e os imunobiológicos. Entretanto,

muitos pacientes não respondem adequadamente a estas terapêuticas (MEDISA, 2007). No tratamento de AR também podem ser empregados os mesmos DMARD (como o metotrexato) e imunobiológicos como o infliximab e adalimumabe, utilizados no tratamento de DC. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) introduzido na prática clínica para o tratamento de AR refratária e DC (SHOELFELD Y et al., 2008 ). A identificação da presença de manifestações articulares em pacientes com DC não representou apenas a necessidade do reconhecimento destas manifestações clínicas. Porém trouxe também no campo da Reumatologia, novos dados que têm auxiliado no esclarecimento dos fatores etiopatogênicos de enfermidades reumáticas específicas, classificadas dentro do conceito de SpA. Tais conhecimentos melhoraram a compreensão da história natural das doenças pertencentes ao grupo e facilitaram a monitorização dos pacientes, permitindo condutas terapêuticas mais apropriadas (GOLDFARB et al., 1985; DOUGADOS et al., 2002).

Apesar dos grandes avanços que têm sido alcançados até o presente momento, ainda há uma grande necessidade de conhecimento nesta área e muitas perguntas permanecem sem resposta. É bem provável que no futuro, diante do propulsor desenvolvimento científico e tecnológico, se consiga desenvolver um tratamento eficaz para a DC com base na sua etiopatogenia.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou as seguintes conclusões:

- A prevalência de FR e anti-CCP é baixa em pacientes com DC.
- Alta prevalência de artralgia (55%) está associada a DC, sendo maior em pacientes do sexo feminino, do que no sexo masculino, na proporção de 2:1.
- Seis por cento dos pacientes tinham diagnóstico prévio de SpA.
- Houve associação com diagnóstico de AR e positividade concomitante de anti-CCP e FR.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALESSANDRI, C.; PRIORI, R.; MODESTI, M.; et al. The Role of Anti-Cyclic Citrullinate Antibodies Testing in Rheumatoid Arthritis. **Clin Rev Allerg Immunol**, v. 34, p. 45-49, 2008.

ALETAHA, D.; et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. **Arthritis Rheumatoid**, v. 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010.

ALIVERNINI, S.; FEDELE, AL.; CUOGHI, I.; et al. Citrullination: the loss of tolerance and development of autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Reumatismo**, v. 60, n. 2, p. 85 – 94, 2008.

AL-JARALLAH, K.; SHEHAB, D.; AL-AZMI, W.; AL-FADLI, A. Antibodies to Mutated Citrullinated Vimentin and Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Inflammatory Bowel Disease and Related Arthritis **Int J Rheum Dis**, 16(2):134-8, 2013

ANDRETTA, MA.; VIEIRA, TD.; NISHIARA, R.; SKARE, TL. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis. **Rheumatol Int** 32:551-4, 2012.

ARNETT, F. C.; et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 31, p. 315-24, 1988.

BAPTISTA, ML. Associação de Polimorfismo dos genes CARD15 e IL23R com Doença de Crohn em uma População Brasileira. Curitiba. 113 f. Dissertação de Doutorado de Medicina Interna, setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná, 2008.

BONNER, GF.; FAKHRI, A.; VENNAMANEN, SR. A long-term cohort study of non-steroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel diseases. **Inflamm Bowel Dis**, 10: 751–757, 2004.

BUREK, C. L.; ROSE, N. R. Autoantibodies. In: COLVIN, R. B.; BHAN, A. K.; McMLUSKEY, R. T. **Diagnostic Immunopathology**, 2 ed. New York: Raven Press, p. 207-230, 1995.

CANBAY, A.; RUNZI, M.; ALTMAYER, P.; et al. Generalized pustulous psoriasis: A novel extraintestinal manifestation of Crohn's disease? **Z Gastroenterol**, 39(9):801-5, 2001.

COHEN, R.; ROBINSON, D. JR.; PARAMORE, C.; et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. **Inflamm Bowel Dis**, 14(6):738-743, 2008.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Doença inflamatória intestinal. In: **Patologia estrutural e funcional**, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 732-734, 2000.

DEMETTER, P.; BAETEN, D.; DE, KEYSER. F.; et al. Subclinical gut inflammation in spondyloarthritis patients is associated with upregulation the E-cadherin/catenin complex. **Ann Rheum Dis**, 59 211-216, 2000.

DE RICKE, L.; PEENE, I.; HOFFMAN, IE.; et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra articular manifestations. **Ann Rheum Dis**, 63:1587–1593, 2004.

DE VLAM, K.; MIELANTS, H.; CUVELIER, C.; et al. Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. **J Rheumatol**, 27: 2860-2865, 2000.

DOUGADOS, M.; HOCHBERG, MC. Why is the concept of spondyloarthropathies important? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16: 495-505, 2002.

DUERR, RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. **J Clin Gastroenterol**, 358-367, 2003.

ELEWAUT, D.; et al. Distinctive activated cellular subsets in colon from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. **Scand J Gastroenterol**, 33:743-748, 1998.

FABIEN, N.; OLSSON, NO.; GOETZ, J.; et al. Prevalence of Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: A French multicenter study. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 34, n. 1, p. 40 – 4, 2008.

GABURRI, PD.; CASTRO, LEV.; FERREIRA, JOD. Epidemiology, clinical features and evolution of Crohn's disease: A study of 60 cases. **Arq Gastroenterol**, 35: 240–246, 1998.

GEREMIA, A.; BIANCHERI, P.; Allan P.; et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **Autoimmun Rev.** 13 (1):3-10.98, 2014.

GOLDFARB, M.; LEITE, N.; RUBISTEIN, J.; et al. Manifestações reumáticas na retocolite ulcerativa idiopática. Estudo de 98 casos no HSE e revisão da literatura. **Rev Bras Reumatol**, 25: 53-56, 1985.

GOODSON, N. J.; FARRAGHER, T. M.; SYMMONS, D. P. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. **JRheumatol.**, v. 35, n. 6, p. 945-9, 2008.

GRAVALLESE, EM.; KANTROWITZ, FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, 83: 703-709, 1988.

Grupo de estudo da Doença Inflamatória Intestinal. **Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal**. Medisa, 2007.

HABASH-BSEISO, D. E.; et al. Serologic testing in connective tissue diseases. **Clin Med Res**, v. 3, n. 3, p. 190-193, 2005.

HANAUER, S. B. Doença inflamatória intestinal. IN: BENNETT, J. C.; PLUM, F. Cecil - **Tratado de medicina interna**, 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 782-791,1997.

HELLMANN, D. B.; STONE; J. H. Arthritis & Musculoskeletal Disorders. In: TIERNEY, L. M.; et al. *Curr Med Diag Treat.*, 43rd ed. New York: **McGraw-Hill**, p.797-825, 2004.

HOLDEN, W.; ORCHARD, T.; WORDSWORTH, P. Enteropathic arthritis. **Rheum Dis Clin N AM**, 29: 513-530, 2003.

HROMADNIKOVA, I.; STECHOVA, K.; PAVLA, V.; HRIDELOVA, D.; HOUBOVA, B.; VOGLAROVA, S.; et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Autoimmunity**, 35:397–401,2002.

INOKUCHI, T.; MORIWAKI, Y.; Takahashi, S.; et al. Autoimmune Thyroid Disease (Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis) in Two Patients with Crohn's Disease: Case Reports and Literature Review **Intern Medicine**, Apr;44(4):303-6, 2005.

JARNEROT, G.; AZAD, KHAN. A.K.; TRUELOVE, S.C. The thyroid in ulcerative colitis and Crohn's disease. II. Thyroid enlargement and hyperthyroidism in ulcerative colitis. **Acta Med Scand**, Jan-Feb;197(1-2):83-7, 1975.

KAGNOFF, M. Overview and pathogenesis of celiac disease. **Gastroenterology**, 128: 10-S18, 2005.

KOJIMA, H.; UEMURA, M.; SAKURAI, S.; et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. **J.Gastroenterol**, v. 37, n. 8, p. 617-25, 2002.

KOTZE, L.M.S. Doença celíaca. In: LOPES, A.C. (ed). **Tratado de Clínica Médica**, São Paulo: Roca, pp 973-990, 2009.

KOTZE, L.M.S.; KOTZE, PG.; KOTZE, LR. Doença de Crohn. In: DANI, R.;PASSOS, M.C.F. (editores). **Gastroenterologia Essencial**, 4 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 347-348, 2011.

KOTZE, L.M.S.; KOTZE, P.G. Doença de Crohn. In: BARBIERI, D.; KOTZE, L.M.S.; RODRIGUES, M.; ROMALDINI, C. (editores). Atualização em doenças diarréicas da criança e do adolescente. São Paulo: **Atheneu**, 2009(no prelo).

KOUTROUBAKIS, IE.; KARMIRIS, K.; BOURIKAS, L.; et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in inflammatory bowel disease patients with or without arthritic manifestations. **Inflamm Bowel Dis**, 13:504-505, 2007.

LANNA, CCD. Manifestações articulares, cutâneas, oculares, e pesquisa do HLA B27 em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa atendidos em Hospital de referência em Minas Gerais.147f. (Tese Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, **Universidade Federal de Minas Gerais**, 2004.

LAPAQUETTE, P., *et al.* Etiology of Crohn's disease: many roads lead to autophagy. **J Mol Med (Berl)**, 90, 987-96, 2012a.

LEE, FI.; BELLARY, S.V.; FRANCIS, C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. **Am J Gastroenterol**, Aug;85(8):962-3, 1990.

LEIRISALO-REPO, M.; TURUNEN, U.; STENMAN, S.; et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. **Arthritis Rheum**, 37:23-31, 1994.

LING, S.; LAI, A.; BORSCHUKOVA, O.; PUMPENS, P.; et al. Activation of nitric oxide signaling by the rheumatoid arthritis shared epitope. **Arthritis Rheum**, v. 54, p. 3423 – 32, 2006.

MAEDA, K.; OKADA, M.; YAO, T.; et al: Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. **J Gastroenterol**, 29: 577-582, 1994.

MAGALHÃES, AFN. Doença de Crohn. In: **Gastroenterologia clínica**, 3. ed.v.1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan p. 765-777, 1993.

MCGOVERN, D. E POWRIE, F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. **Gut**, 56, 1333-6, 2007.

DA, MOTA. LM.; CRUZ, BA.; BRENOL, CV.; et al. Brazilian Society of Rheumatology\_ 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, 51:199-219, 2011.

MIELANTS, H.; VEYS, EM.; DE, VOS. M.; et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I.Clinical aspects. **J Rheumatol**, 22: 2266-2272, 1995.

NASER, S, A.; ARCE, M.; KHAJA, A.; et al.; Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's Disease Pathogenesis. **World J. of Gastroenterol**, 18(5), pp. 412-424, 2012.

NEUMANN, V.; WRIGHT, V. Arthritis associated with bowel disease. **Clin Gastroenterol**, 12: 767-793, 1983.

NIENHUIS, R. L.; MANDEMA, E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. **Ann Rheum Dis**, n. 23, p. 302 – 5, 1964.

NISHIMURA, K.; SUGIYAMA, D.; KOGATA, Y.; et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med**, v.146, n. 11, p. 797 – 808, 2007.

ORCHARD, TR.; WORDSWORTH, BP.; JEWELL, DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. **Gut**, 42:387–391, 1998.

PALM, O.; MOUM, B.; ONGRE, A.; GRAN, JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients of inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN Study). **Rheumatol**, 40:1256-1261, 2001.

PAPAMICHAEL, K.; TSIROGIANNI, A.; PAPASTERIADES, C.; et al. Low prevalence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with inflammatory bowel disease regardless of presence of arthritis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 22:705–709, 2009.

POLI, DD. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil. São Paulo 51f. Dissertação de Mestrado de Medicina, Gastroenterologia Clínica – **Universidade de São Paulo**, 2007.

PORZIO, V.; BIASI, G.; CORRADO, A.; et al. Intestinal histological and ultrastructural inflammatory changes in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, 26:92–8, 1997.

REINISCH, W.; MIEHSLER, W.; DEJACO, C.; et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. **Aliment Pharmacol Ther**, 17:1371–80, 2003.

REPARON-SCHUIJT, C. C.; VAN, ESCH. WJ.; VAN, KOOTEN. C.; et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 44, n. 1, p.41-7, 2001.

RUBIN, E.; et al. **Rubin Patologia bases clinicopatológicas de medicina**, 4<sup>o</sup>ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 727-730, 2005.

SALVARANI, C.; VLACHONIKOLIS, IG. VAN, DER. HEIDJE. DM.; et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel

SARTOR, RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3, 390-407. disease patients. **Scand J Gastroenterol**, 12:1307-1313, 2006.

SCARPA R.; DEL PUENTE, A.; D'ARIENZO, A. et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetics aspects. **J Rheumatol** 19(3):373–376, 1992.

SEBBAG, M.; SIMON, M.; VINCENT, C.; et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. **J Clin Invest**, v. 95, p.2672 – 9, 1995.

SGANZERLA, V. diagnóstico definitivo: os exames ganham tecnologia cada vez mais sofisticada e ajudam os médicos a dar o resultado sobre o Crohn e a Colite. Revista da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn, São Paulo, ano VI, n. 26, inverno 2006. 26 p. Therapy in autoimmune. SHOELFELD, Y. et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and diseases. **Isr Med Assoc J**, v. 10, n. 1, p. 13-9, 2008.

SHAH, S.A.; PEPPERCORN, M.A.; PALLOTTA, J.A. Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis associated with Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol**, 26(2):117-20, 1998.

SHOELFELD, Y. et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases. **Isr Med Assoc J**, v. 10, n. 1, p. 13-9, 2008.

SMALE, S.; NATT, RS; ORCHARD, TR.; RUSSELL, AS.; BJAMNASON, I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. **Arthritis Rheum** 44:2728-36, 2001

SOUZA, MHLP.; TRONCON, LEA.; RODRIGUEZ, CM.; et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise de suas características clínicas em um Hospital Universitário do sudeste do Brasil. **Arq Bras Gastroenterol**, 339: 98, 2002.

STEVENS, A.; LOWE, J. O Trato Alimentar. In: **Patologia**, 2. ed. São Paulo:Manole, p. 247-248, 2002.

STOLWIJK, C.; BOONEN, A.; VAN, TUBERGEN A.; REVEILLE, JD. **Rheum Dis Clin North Am**, 38(3):441-76.105, 2012.

TEHLIRIAN, C.V.; BATHON, J.M. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestations. In: STONE, J.H., CROFFORD, L.J. WHITE, P.H. **Primer on the rheumatic diseases**, 30 ed. New York: Springer, p. 114-121, 2008.

TURKCAPAR, N.; TORUNER, M.; SOKAN, I.; et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel diseases. **Rheumatol Int**, 663–668, 2006.

VAN, DAMME N.; et al. Gut mucosal T cell lines from ankylosing spondylitis patients are enriched with alphaEbeta7 integrin. **Clin Exp Rheumatol**, 19: 681-687, 2001.

VAN DER CRUYSSSEN, B.; et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 8, p. 1145 – 9, 2005.

VAN BOEKEL, M. A.; et al. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. **Arthritis Res**, v. 4, p. 87-93, 2002.

VELOSO, FT.; CARVALHO, J.; MAGRO, F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. **J Clin Gastroenterol**, 23: 29-34, 1996.

VOSSENAAR, E. R.; et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 11, p. 3485 – 94, 2004.

WALDENBURGER, J.; FIRESTEIN, G.S. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: STONE, J.H., CROFFORD, L.J. WHITE, P.H. **Primer on the rheumatic diseases**, 30 ed. New York: Springer, p. 122-132, 2008.

## 9 ANEXO- CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



Curitiba, 05 de março de 2012.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Valmir Mocelin**  
Hospital de Clínicas da UFPR  
Curitiba - PR

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "INVESTIGAÇÃO DE ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIO CÍCLICO CITRULINADO E FATOR REUMATÓIDE EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: ASSOCIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL", foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de novembro de 2011. Após, analisadas as respostas das pendências encaminhadas pelo pesquisador principal, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 27 de fevereiro de 2012.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e suas complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0281.0.208.000-11**  
**Registro CEP: 2657.264/2011-11**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do primeiro relatório: setembro de 2012.**

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR