

CARLA DA FONTOURA DIONELLO

**“MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS, FATOR REUMATÓIDE E  
ANTICORPOS ANTI CCP EM PACIENTES COM HANSENÍASE: UMA ANÁLISE  
CLÍNICO-LABORATORIAL”**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Medicina Interna do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal Do Paraná, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof Dra Iara Taborda de Messias-Reason

Co-orientadora: Prof Dra Shirley Ramos Rosa Utiyama

Curitiba  
2008

A minha família, amigos e amigas  
Dedico

“ O amor e o desejo são as asas do espírito das grandes façanhas.”

Johann Goethe

## AGRADECIMENTOS

Seria imperdoável não agradecer primeiramente a Deus, pela iluminação e estímulo à persistência mesmo nas horas menos propícias.

Agradeço aos meus pais Carlos Alberto e Maria Alix, ao meu irmão Alexandre, minha cunhada Nath e à minha amada avó Ernestina pelo amor incondicional e o apoio ininterrupto. Em especial à minha mãe, pelo exemplo de pessoa, professora, apreciadora da ciência e pelo estímulo aos conhecimentos em torno da biologia e medicina desde minha infância. Estendo o agradecimento especial ao meu avô materno Acácio, que me guia na prática da medicina desde o primeiro paciente. À minha família como um todo.

Agradeço ao Daniel pelo amor, conforto, companheirismo, presença e compreensão, por estar ao meu lado sempre, por ser fiel aos seus princípios, às nossas verdades e pela lealdade. Agradeço também à família dele que já faz parte da minha, em especial à minha sogra-amiga Dulce.

Agradeço às minhas caras orientadora Dra Lara e co-orientadora Dra Shirley, pela orientação competente e coerência na evolução do trabalho, em especial pela leitura crítica, experiente e enriquecedora. Agradeço também ao brilhante Professor Sebastião Radominski que me auxiliou na escolha do tema e viabilizou a análise laboratorial. Agradeço ao Serviço de Reumatologia do HC-UFPR, base sólida para aquisição contínua de conhecimentos.

Agradeço às minhas amigas do grupo “amigasrg” e em especial às amigas-irmãs Biba, Carol e Fer (ordem alfabética) que foram força e inspiração em vários momentos. Aos amigos Leandro, Minozzo e Ademar, pelo apoio e conhecimento “técnico” em todo o período de elaboração do trabalho, sem esquecer a amizade e carinho.

Agradeço por fim aos pacientes que sempre com um sorriso no rosto se voluntariaram a participar. Também à equipe de enfermeiras (os), técnicos (as), laboratoristas e médicos (as) envolvidos (as) no trabalho. Em especial a Dra Ewalda Stahlke que providenciou todos os meios para que se executasse a pesquisa de campo.

## SUMÁRIO

|  |      |
|--|------|
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>                                     | viii |
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>                                     | ix   |
| <b>LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS.....</b>                           | xi   |
| <b>RESUMO.....</b>   | xiii |
| <b>ABSTRACT.....</b>   | xiv  |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>   | 1    |
| <b>2 OBJETIVOS.....</b>  | 3    |
| 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....                                      | 3    |
| 2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....                                   | 3    |
| <b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                              | 4    |
| 3.1 A HANSENÍASE.....  | 4    |
| 3.2 FORMAS CLÍNICAS DA HANSENÍASE.....                           | 7    |
| 3.3 ESTADOS REACIONAIS.....                                      | 12   |
| 3.4 A HANSENÍASE NOS CONTEXTOS MUNDIAL E BRASILEIRO.....         | 13   |
| 3.5 MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES DA HANSENÍASE.....            | 16   |
| 3.6 FATOR REUMATÓIDE (FR).....                                   | 21   |
| 3.7 ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIOS CITRULINADOS CÍCLICOS (ANTI CCP).. | 26   |
| 3.8 FR E ANTI CCP EM DOENÇAS INFECCIOSAS.....                    | 32   |
| 3.9 FATOR REUMATÓIDE E ANTI CCP NA HANSENÍASE.....               | 36   |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>                                | 40   |
| 4.1 CASUÍSTICA.....  | 40   |
| 4.2 INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS.....                         | 41   |
| 4.2.1 Operacionalização dos conceitos e variáveis.....           | 41   |
| 4.2.2 Elaboração do instrumento de coleta de dados.....          | 42   |
| 4.2.3 Coleta das amostras de sangue.....                         | 42   |
| 4.2.4 Análise laboratorial.....                                  | 42   |
| 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                     | 44   |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>                             | 45   |
| 5.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES.....                     | 45   |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE EM ESTUDO.....                | 48        |
| 5.2.1 Neuropatia.....   | 49        |
| 5.2.2 Atividade de doença.....  | 50        |
| 5.2.3 Estados reacionais.....   | 51        |
| 5.3 VARIÁVEIS CLÍNICAS REUMATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE EM ESTUDO..... | 52        |
| 5.3.1 Artralgia.....  | 53        |
| 5.3.2 Lombalgia .....   | 53        |
| 5.3.3 Artrite e rigidez matinal inflamatória.....                                 | 55        |
| 5.4 FR E ANTI CCP NOS PACIENTES EM ESTUDO.....                                    | 58        |
| 5.4.1 FR.....   | 59        |
| 5.4.2 Anti CCP.....   | 64        |
| <b>6 CONCLUSÕES.....</b>  | <b>69</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>71</b> |
| <b>APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>                | <b>91</b> |
| <b>APÊNDICE 2. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>                            | <b>94</b> |
| <b>APÊNDICE 3. PLANILHA DE DADOS DOS PACIENTES EM ESTUDO.....</b>                 | <b>96</b> |

## LISTA DE TABELAS

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| TABELA 1 -  | INSCRITOS NO PROGRAMA DE CONTROLE DA HANSENÍASE DO PARANÁ EM 2005 SEGUNDO SEXO, FORMA CLÍNICA E CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL | 15 |
| TABELA 2 -  | FUNÇÕES BIOLÓGICAS DO FR  | 22 |
| TABELA 3 -  | POSITIVIDADES DO FR EM DIFERENTES ENFERMIDADES  | 24 |
| TABELA 4 -  | SENSIBILIDADES E ESPECIFICIDADES DE ANTICORPOS PARA DIAGNÓSTICO DA AR   | 29 |
| TABELA 5 -  | POSITIVIDADE PARA AUTO-ANTICORPOS EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS   | 31 |
| TABELA 6 -  | POSITIVIDADE DO ANTI CCP E FR EM DOENÇAS COM FENÔMENOS AUTO-IMUNES E NÃO REUMATOLÓGICAS                                   | 32 |
| TABELA 7 -  | POSITIVIDADE DO FR EM DOENÇAS INFECCIOSAS   | 33 |
| TABELA 8 -  | POSITIVIDADE DO ANTI CCP E DO FR EM DOENÇAS INFECCIOSAS   | 34 |
| TABELA 9 -  | POSITIVIDADE PARA FR EM PACIENTES COM HANSENÍASE  | 38 |
| TABELA 10-  | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE POR FORMAS CLÍNICAS E FAIXA ETÁRIA (ANOS)                                       | 45 |
| TABELA 11-  | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR TEMPO DE DURAÇÃO DE DOENÇA (ANOS)  | 46 |
| TABELA 12 - | DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E GRUPO ÉTNICO  | 48 |
| TABELA 13 - | DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS PELAS FORMAS DE HANSENÍASE  | 49 |
| TABELA 14 - | ASSOCIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INFLAMATÓRIAS COM BIOMARCADORES   | 58 |
| TABELA 15 - | FREQUENCIA DE POSITIVIDADES DO FR E ANTI CCP DENTRE AS FORMAS DE HANSENÍASE   | 59 |

## LISTA DE FIGURAS

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| FIGURA 1 -  | <i>Mycobacterium leprae</i> EVIDENCIADO POR ZIEHL-NEELEN   | 4  |
| FIGURA 2 -  | DIFERENÇAS IMUNOLÓGICAS E CLÍNICAS ENTRE AS FORMAS POLARES DA HANSENÍASE   | 8  |
| FIGURA 3 -  | LESÕES HIPOCRÔMICAS EM REGIÃO DORSAL NA FORMA TUBERCULÓIDE   | 9  |
| FIGURA 4 -  | FÁSCIES LEONINA DA FORMA VIRCHOWIANA   | 10 |
| FIGURA 5 -  | LESÕES EM ANTEBRAÇO NA FORMA DIMORFA E EM COXA NA FORMA INDETERMINADA  | 11 |
| FIGURA 6 -  | COEFICIENTES DE PREVALÊNCIA DA HANSENÍASE (POR 10 MIL HABITANTES) SEGUNDO REGIONAL DE SAÚDE (RS), NO PARANÁ – 2005 | 15 |
| FIGURA 7 -  | ENTESITE DE TENDÃO CALCÂNEO DIREITO  | 17 |
| FIGURA 8 -  | ARTRITE DE JOELHOS E MÃOS  | 18 |
| FIGURA 9 -  | SACROILÍTE BILATERAL EVIDENCIADA EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA   | 18 |
| FIGURA 10 - | “MÃO EM LUVAS DE BOXE”, SINAL CLÁSSICO DA SÍNDROME <i>RS3PE</i>  | 20 |
| FIGURA 11 - | FATOR REUMATÓIDE   | 22 |
| FIGURA 12 - | REAÇÃO QUÍMICA DE CITRULINAÇÃO DA PEPTIDILARGININA PELA PAD  | 27 |
| FIGURA 13 - | IDADE DOS PACIENTES COM HANSENÍASE POR FORMAS CLÍNICAS   | 45 |
| FIGURA 14 - | TEMPOS DE DOENÇA POR FORMA DE HANSENÍASE   | 46 |
| FIGURA 15 - | MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE  | 48 |



|             |   |    |
|-------------|---|----|
| FIGURA 16 - | MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS DOS PACIENTES EM ESTUDO                          | 52 |
| FIGURA 17 - | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES FATOR REUMATÓIDE POSITIVOS POR INTERVALOS DE IDADE | 60 |
| FIGURA 18 - | DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES FATOR REUMATÓIDE POSITIVOS POR TEMPO DE DOENÇA     | 60 |
| FIGURA 19 - | DISTRIBUIÇÃO POR INTERVALOS DAS POSITIVIDADES PARA ANTI CCP2                  | 65 |

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

|                |   |
|----------------|---|
| ACI            | - Artrite Crônica da Infância   |
| AKA            | - Anticorpos anti queratina   |
| ANA            | - Anticorpo anti nuclear  |
| Anti CCP       | - Anticorpos anti peptídios cíclicos citrulinados                     |
| Anti CCP1      | - Anticorpos anti peptídios cíclicos citrulinados de primeira geração |
| Anti CCP2      | - Anticorpos anti peptídios cíclicos citrulinados de segunda geração  |
| Anti CCP3      | - Anticorpos anti peptídios cíclicos citrulinados de terceira geração |
| Anti-BiP (p68) | - Anticorpo anti proteína de ligação da Ig.                           |
| Anti Sa        | - Anticorpo anti vimentina citrulinada                                |
| APC            | - Células apresentadoras de antígenos                                 |
| APF            | - Fator Perinuclear   |
| APso           | - Artrite Psoriática  |
| AR             | - Artrite Reumatóide  |
| BAAR           | - bacilo álcool-ácido resistente                                      |
| CBP            | - Cirrose Biliar Primária   |
| CCP1           | - Peptídios cíclicos citrulinados de primeira geração                 |
| CCP2           | - Peptídios cíclicos citrulinados de segunda geração                  |
| CCP3           | - Peptídios cíclicos citrulinados de terceira geração                 |
| CD             | - Coeficientes de detecção  |
| CP             | - Coeficientes de prevalência   |
| CRE            | - Centros de Especialidades   |
| DNA            | - <i>Deoxyribonucleic acid</i>  |
| EDTA           | - <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>                              |
| ELISA          | - Ensaio Imune ligado a Enzima  |
| ENH            | - Eritema Nodoso Hansênico  |
| F(ab)          | - Fragmento ab da imunoglobulina                                      |
| FAN            | - Fator anti nuclear  |
| Fc             | - Fragmento Fc da imunoglobulina                                      |
| FR             | - Fator Reumatóide  |
| FR IgA         | - Fator Reumatóide subclasse A  |
| FR IgG         | - Fator Reumatóide subclasse G  |
| FR IgM         | - Fator Reumatóide subclasse M  |
| HAI-I          | - Hepatite Autoimune tipo I   |
| HAI-II         | - Hepatite Autoimune tipo II  |
| HIV            | - Virus da Imunodeficiência Humana                                    |
| HLA            | - Antígeno Leucocitário Humano  |
| IBGE           | - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                     |
| IC             | - Intervalo de Confiança  |
| IFN- $\gamma$  | - Interferon gama   |
| IgA            | - Imunoglobulina A  |
| IgG            | - Imunoglobulina G  |
| IgM            | - Imunoglobulina M  |
| IL             | - Interleucina  |

|                  |  |
|------------------|--|
| IL-1             | - Interleucina 1   |
| IL-10            | - Interleucina 10  |
| IL-15            | - Interleucina 15  |
| IL-18            | - Interleucina 18  |
| IL-2             | - Interleucina 2   |
| IL-4             | - Interleucina 4   |
| IL-6             | - Interleucina 6   |
| IL-12            | - Interleucina 12  |
| IL-12 $\beta$ R2 | - Receptor beta 2 da Interleucina 12                                   |
| LR               | - <i>likelihood ratio</i>  |
| LTA              | - Linfotóxina A  |
| MICA             | - <i>Major histocompatibility complex class I chain-related gene A</i> |
| MICB             | - <i>Major histocompatibility complex class I chain-related gene B</i> |
| NF- $\kappa$ B   | - <i>Nuclear factor Kb</i>   |
| NRAMP1           | - <i>Natural resistance-associated macrophage protein one</i>          |
| AO               | - Osteoartrite   |
| OMS              | - Organização Mundial da Saúde   |
| ONU              | - Organização das Nações Unidas  |
| OR               | - <i>Odds ratio</i>  |
| PAHO             | - <i>Pan American Health Association</i>                               |
| RR               | - Risco relativo   |
| SD               | - Síndrome de Down   |
| SINAN            | - Sistema de Informação de Agravos de Notificação                      |
| SUS              | - Sistema Único de Saúde   |
| Th0              | - Linfócitos T helper 0  |
| Th1              | - Linfócitos T helper 1  |
| Th2              | - Linfócitos T helper 1  |
| TLR              | - <i>Toll-like receptors</i>   |
| TNF              | - Fator de necrose tumoral   |
| TNF- $\alpha$    | - Fator de necrose tumoral alfa  |
| VHB              | - Vírus da hepatite B  |
| VHC              | - Vírus da hepatite C  |
| WHO              | - <i>World Health Organization</i>                                     |

## RESUMO

As queixas mais comuns do sistema ósteo-articular referidas por pacientes com Hanseníase são dor e incapacitação, que resultam em perda na qualidade de vida de indivíduos já estigmatizados pela própria doença. Na Hanseníase pode-se observar desde artropatia de Charcot até poliartrite por mecanismos imunes, independente da forma clínica da doença. A investigação destas manifestações é fundamental para o correto manejo dos pacientes. Quando esses apresentam artrite, pode-se considerar outros diagnósticos, inclusive a Artrite Reumatóide (AR), a qual também ocorre na presença de outras comorbidades. A pesquisa do fator reumatóide (FR) e anticorpos anti peptídeos cíclicos citrulinados (anti CCP) é de relevante contribuição nessas situações. O presente estudo teve como objetivo principal avaliar, nas diferentes formas da hanseníase, a ocorrência de manifestações clínicas e laboratoriais de caráter reumatológico e associar os resultados obtidos. Foram estudados 89 pacientes com Hanseníase (69,7% ♂; 30,3% ♀; média 48,6 anos; 12-83 anos) atendidos em Centros de Hansenologia de Curitiba. Dentre esses, 67,4% apresentavam a forma virchowiana, 23,6% dimorfa, 2,2% indeterminada e 6,7% tuberculóide. A neuropatia foi a manifestação clínica relacionada à Hanseníase mais evidenciada, tendo associação com as formas multibacilares (OR=7,33; IC 95%=1,58-34,11; p=0,0111). A reação tipo 1 teve associação significativa com anti CCP positivo (5/7; 71,4%; OR=8,89; IC95%=1,59-49,70; p=0,0128), anti CCP2 (4/6; 66,7%; OR= 6,74; IC 95%=1,14-39,67; p= 0,0350) e FR e anti CCP positivos concomitantemente (3/3; 100%; OR= 22,71; IC 95%=1,12-458,70; p= 0,0416). A forma virchowiana demonstrou ser fator de risco para ENH de forma significativa (OR= 9,13; IC 95%= 2,71-30,74; p= 0,0003). Dentre as manifestações reumatológicas, a lombalgia foi mais freqüente (57,3%; 51/89). A artrite teve associação significativa com FR IgA, e esse subtipo de FR demonstrou poder representar fator de risco para artrite quando comparado a forma virchowiana e idade superior a 40 anos (OR=5,80; IC 95%= 1,03 – 32,77; p= 0,0466), e também quando comparado com FR IgG e FR IgM (OR= 7,94; IC 95%= 1,38 – 45,70; p= 0,0202). Na avaliação laboratorial, o FR foi o biomarcador mais observado, com positividade em 41,6% dos pacientes (37/89) mais observado em pacientes com mais de 40 anos de idade (p=0,0305), e com menos tempo de doença (até 20 anos) (p=0,0037). O anti CCP foi mais observado na forma dimorfa (9,5%; 2/21). Nesse contexto, devido à semelhança da Hanseníase com outras enfermidades que manifestam artrite, além da associação das manifestações clínicas típicas da doença com FR e anti CCP, os dados do presente estudo demonstram a necessidade de avaliação detalhada e seguimento criterioso dos pacientes, visando a melhoria na qualidade de vida dos mesmos.

Palavras-chave: Hanseníase, manifestações reumatológicas, fator reumatóide, anti CCP

## ABSTRACT

When Leprosy patients complain of functional disability and pain due to arthritis or other rheumatologic manifestations, it is often necessary to investigate the diagnosis of other diseases that could possibly be associated, such as Rheumatoid Arthritis (RA). The serological evaluation of Rheumatoid Factors (RF) and anti cyclic citrullinated peptide antibodies (anti CCP) can be useful diagnostic markers in this kind of investigation. The main objective of this study was to evaluate clinical and laboratory rheumatological manifestations in patients with Leprosy from Curitiba, Southern Brazil. A total of 89 patients (62 men and 27 women, medium age 48,6 years; 12-83 years) were studied. According to the clinical forms, they were classified as follows: 60 (67,4%) lepromatous, 21 (23,6%) borderline, 2 (2,2%) indeterminate and 6 (6,7%) tuberculoid patients. Neuropathy was the most frequent Leprosy - related manifestation, being associated to the multibacillary forms (OR=7,33; CI 95%=1,58-34,11;  $p=0,0111$ ). The reversal reaction was associated with anti CCP (5/7; 71,4%; OR=8,89; CI 95%=1,59-49,70;  $p=0,0128$ ), anti CCP2 (4/6; 66,7%; OR= 6,74; CI 95%=1,14-39,67;  $p= 0,0350$ ) and RF/anti CCP concomitantly positive (3/3; 100%; OR= 22,71; CI 95%=1,12-458,70;  $p= 0,0416$ ). Lepromatous form demonstrated to be a significant risk factor to ENL (OR= 9,13; CI 95%= 2,71-30,74;  $p= 0,0003$ ). Among the rheumatological manifestations, lombalgia was the most frequent, observed in 57,3% (51/89) of the cases. Arthritis was significantly associated with RF IgA, and this subtype of RF demonstrated to be a risk factor to this manifestations when compared to lepromatous form and age above 40 years (OR=5,80; CI 95%= 1,03 – 32,77;  $p= 0,0466$ ), and also when compared to RF IgG and RF IgM (OR= 7,94; CI 95%= 1,38 – 45,70;  $p= 0,0202$ ). A high frequency of RF was observed, being positive in 41,6% of patients (37/89); specially in patients with more than 40 years ( $p=0,0305$ ) and less than 20 years of disease ( $p=0,0037$ ). Anti CCP were more frequent in borderline Leprosy patients (9,5%; 2/21). Due to the similarity of Leprosy with other diseases that present in their clinical evolution arthritis as well as the association with RF and anti CCP antibodies of the disease typical manifestations, a careful follow-up of Leprosy cases with such manifestations is required aiming better management and quality of life of the patients.

Key-words: Leprosy, rheumatological manifestations, Rheumatoid factor, anti CCP.

## 1 INTRODUÇÃO

O estudo das manifestações clínicas irrestritas ao sistema cutâneo da Hanseníase permite a certificação do caráter sistêmico desta enfermidade. De acordo com KLIOZE e RAMOS-CLARO (2000), o comprometimento pelo bacilo *Mycobacterium leprae* pode ocorrer desde os fâneros, olhos até o sistema endócrino. A Hanseníase pode se manifestar em quatro formas, o que divide a doença nos subtipos virchowiana, dimorfa, indeterminada e tuberculóide.

As queixas mais comuns do sistema osteo-músculo-articular na Hanseníase são dor e incapacitação, que resultam em perda na qualidade de vida de enfermos já estigmatizados pela doença de base. Na doença pode-se encontrar desde artropatia de Charcot secundária à típica neuropatia até poliartrite por mecanismos imunes; independente da forma clínica de Hanseníase (COSSERMELLI-MESSINA, 1998). Estes sinais e sintomas clínicos ocorrem em diversas enfermidades e não são exclusivos da Hanseníase. Quando o reumatologista investiga as doenças que comprometem os músculos, ossos e articulações pode haver agregação de outros diagnósticos, mesmo nos casos em que há doença de base já estabelecida. Essas peculiaridades na análise clínica podem dificultar a definição diagnóstica e a conduta terapêutica. O importante, portanto, ao se definir a etiologia das queixas de forma acurada, é evitar tratamentos incorretos ou retardar o manejo adequado.

Especificamente em relação à artrite de origem imune, que ocorre na Hanseníase e também em outras doenças crônicas, é pertinente considerar como diagnóstico diferencial a Artrite Reumatóide (AR), pois esta é uma das mais importantes causas de poliartrite e pode ocorrer na presença de outras comorbidades. Quando se investiga AR costuma-se solicitar exames complementares. O exame mais clássico, e que tem importância clínica inclusive nos critérios diagnósticos de AR do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), é o fator reumatóide (FR), o qual pode ser positivo não somente na AR, mas também em outras enfermidades.

A partir do estudo de SCHELLEKENS (2000), preconiza-se a utilização da pesquisa dos anticorpos anti peptídios citrulinados (anti CCP) para o diagnóstico de AR

e para definição da gravidade da doença, uma vez que a presença desses anticorpos pode predizer doença mais grave e erosiva. Os mesmos apresentam especificidade acima de 80% para AR e podem ser úteis na definição da etiologia de poliartrites.

Portanto, ao se investigar a causa das manifestações clínicas do sistema ósteo-articular em Hanseníase não se devem excluir inicialmente outras enfermidades que também apresentam esses sinais e sintomas, inclusive as doenças reumatológicas não infecciosas, sendo primordial que se execute uma anamnese objetiva e se pesquise evidências laboratoriais correspondentes às hipóteses clínicas levantadas por essa consulta.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar clínica e laboratorialmente manifestações reumatológicas em pacientes com Hanseníase.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Investigar as manifestações clínicas da Hanseníase nos pacientes; representadas por reações hansênicas tipo I, eritema nodoso hansênico (ENH), artralguas, artrites (monoartrite, oligoartrite e poliartrite), rigidez matinal inflamatória, lombalgias (mecânica e inflamatória) e neuropatias.

- Analisar os soros de pacientes quanto à presença do Fator Reumatóide (IgM, IgG e IgA) e dos anticorpos anti CCP2 e anti CCP3.

- Analisar os dados clínicos e laboratoriais de forma comparativa, visando diferenciar os perfis de manifestações das formas virchowiana, dimorfa, indeterminada e tuberculóide.

- Estabelecer associação clínico-laboratorial dos achados.

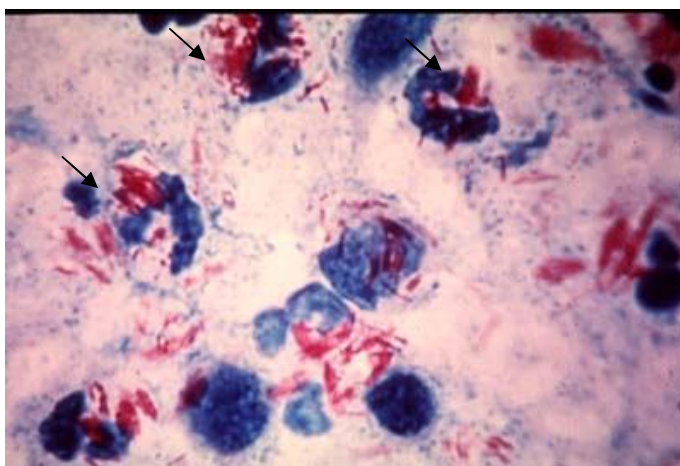


### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 A HANSENÍASE

Doença estigmatizante e alvo de preconceito ainda na atualidade, popularmente conhecida como “Lepra”, a Hanseníase é uma doença infecciosa, granulomatosa e crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Conceitualmente, a doença compromete a pele, nervos periféricos, mucosa do trato respiratório superior e os olhos. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde de 2008 a doença afeta a humanidade desde tempos imemoriais, era observada em todo o mundo e associada à imagem de mutilação, rejeição e exclusão social. Na história dos povos antigos (China, Egito e Índia, por exemplo) já é possível reconhecer casos de Hanseníase. O *M. leprae* foi o primeiro bacilo descoberto como causador de doença no homem, pelo norueguês Gerhard Armauer Hansen, em 1873 (TALHARI e NEVES, 1997 *apud* ARAÚJO, 2003). Este patógeno é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), intracelular obrigatório de lenta replicação e que se desenvolve preferencialmente em locais com temperatura que se mantenha em torno de 28°C (FIGURA 1) (JACOBSON e KRAHENBUHL, 1999).

FIGURA 1 – *Mycobacterium leprae* EVIDENCIADO POR ZIEHL-NEELEN



FONTE: <http://microbes.historique.net/images/lepcells.jpg>

Nas lesões de pele de formas multibacilares de Hanseníase como a forma virchowiana, encontra-se grandes quantidades desta bactéria, agrupadas ou em paliçada. A multiplicação do BAAR não ocorre em meios artificiais e está descrita persistência do patógeno vivo em secreções fora de reservatórios por horas a dias (DAVEY e REES, 1974; DESIKAN, 1977 apud WHO, 2008). BRITTON e LOCKWOOD (2004) relacionam a contaminação com esse bacilo a perdigotos inalados provenientes de pacientes com a forma multibacilar não tratada, mas o mecanismo exato de transmissão não é conhecido, havendo a possibilidade da existência de insetos carreadores que causem picadura (WHO, 2008). As principais portas de entrada do bacilo nos contatos são a pele e trato respiratório superior (NOORDEEN, 1994; HATTA *et al*, 1995). Nas secreções corporais como suor, leite, esperma e secreção vaginal podem ser visualizados bacilos; porém essa via de infecção não tem importância definida epidemiologicamente (VAN BEERS *et al*, 1996).

A maioria das pessoas não está suscetível a infecção pelo bacilo e não desenvolverá doença. Estudo realizado em área rural no Egito por HEGAZY *et al* (2002) demonstrou que pessoas acima de 40 anos são mais propícias a desenvolver a doença e que, no entanto, variáveis como baixo grau de educação, baixo nível social e ingestão de água contaminada não aumentam a probabilidade de desenvolver Hanseníase. Porém, verificou-se que a proximidade aos doentes e convívio é um importante fator de risco para contaminação, chegando a causar um risco relativo (RR) de 8 a 10 para o desenvolvimento da enfermidade em familiares que moram junto a doentes com a forma virchowiana (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

O período de incubação da doença varia de meses a anos, apresentando uma média de quatro anos para desenvolvimento da forma tuberculóide e de dez anos para a virchowiana (NOORDEEN, 1994). Após contaminação poderá haver apresentação de uma única mácula, que evoluirá ou não para cura espontânea.

Se não ocorrer cura espontânea e eliminação do *M. leprae* os casos evoluem para as formas paucibacilar ou multibacilar da Hanseníase, sendo que apenas de 5 a 10% da população infectada desenvolve a doença. A Hanseníase apesar de muito antiga ainda é pouco entendida e temida, mesmo por alguns profissionais da área da

saúde. A evolução clínica é insidiosa, com raro reconhecimento precoce em locais de baixa suspeição, o que dificulta o diagnóstico. Em contrapartida, a evolução da infectologia e da terapêutica das últimas décadas vem causando diminuição do estigma e melhorando o prognóstico dos doentes.

Apesar de a doença manifestar-se em ambos os sexos, em alguns países os homens são duplamente mais afetados que as mulheres, no entanto, em países da África e em alguns da Ásia a incidência é distribuída igualmente entre os sexos (WHO, 2008). Nos pacientes submetidos ao tratamento com poliquimioterapia (PQT) ocorre morte e destruição de grande proporção destas bactérias, ocorrendo em consequência disso reações cutâneas e mesmo algumas reações sistêmicas descritas na enfermidade. A PQT é constituída pelo conjunto dos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, sempre em administração associada (WHO, 2008).

O bacilo da Hanseníase é considerado como tendo baixo poder de patogenicidade, com tempo de incubação elevado, apesar de ser altamente infectante. Quando acontece sua entrada no hospedeiro e não é efetuada sua destruição, o BAAR infecta as células apresentadoras de antígeno (APC) e a pele, podendo haver comprometimento de outros tecidos e estoque nesses locais se não houver resistência à sua disseminação (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

Mesmo com baixa variabilidade genômica, determinados genes remanescentes do *M. leprae* são relacionados a algumas características intrínsecas, como as especificidades de infecção nas células de Schwann e macrófagos, a não possibilidade de cultivo em meios artificiais e o elevado tempo de duplicação (MONOT *et al*, 2005). Essas peculiaridades do BAAR se relacionam a mecanismos de adaptabilidade e de sobrevivência.

A identificação diagnóstica do *M. leprae* dá-se através da baciloscopia. Esta é executada de forma simples, pela coleta de raspado dérmico dos lóbulos das orelhas, cotovelos e da lesão de pele em análise, coloração do raspado com a técnica de Ziehl-Neelsen e verificação do índice baciloscópico em microscópio. Este índice varia em resultado de 0 a 6 cruces e determina se a baciloscopia é positiva ou negativa. Devido a lenta replicação, a identificação desse patógeno muitas vezes é dificultada.

Estudos em genética têm demonstrado que fatores do hospedeiro estão relacionados tanto com susceptibilidade quanto com resistência a doença (PREVEDELLO e MIRA, 2007). Ao “fator de resistência natural N”, descrito por Rotberg em 1937 pode-se atribuir um conjunto de genes interatuantes nas respostas individuais à exposição ao bacilo (BREIGUELMAN, 2002 apud PREVEDELLO e MIRA, 2007). A resposta imune celular ao bacilo envolve tanto a fagocitose quanto liberação de mediadores inflamatórios, especialmente citocinas e mediadores de oxidação (FOSS, 1999 apud ARAÚJO, 2003).

Embora ainda sem respostas definitivas, espera-se que estudos relacionados a resposta do hospedeiro possam complementar a terapêutica no futuro. Identificaram-se genes ligados ao sistema HLA, como HLADR2 e HLADR3, polimorfismos dos genes MICA e MICB, variantes do gene TNF alfa, e alelos do gene LTA. Outros genes não-HLA mostraram-se também associados à Hanseníase (IL-10, VDR, NRAMP1, PARK2/MBL2). Algumas regiões cromossômicas detectadas por *scan* genômico também se relacionam a enfermidade, como 10p13 e 20p12, 6q25-q27 e 17q11-q21 (ROY *et al*, 1999; SHAW *et al*, 2001; SIDDIQUI *et al*, 2001; SANTOS *et al*, 2002; MIRA *et al*, 2003; KANG e CHAE, 2001 apud BRITTON e LOCKWOOD, 2004; MIRA *et al*, 2004; MILLER *et al*, 2004; MIRA, 2006; MORAES *et al*, 2006; TOSH *et al*, 2006; ALCAIS *et al*, 2007; PREVEDELLO e MIRA, 2007).

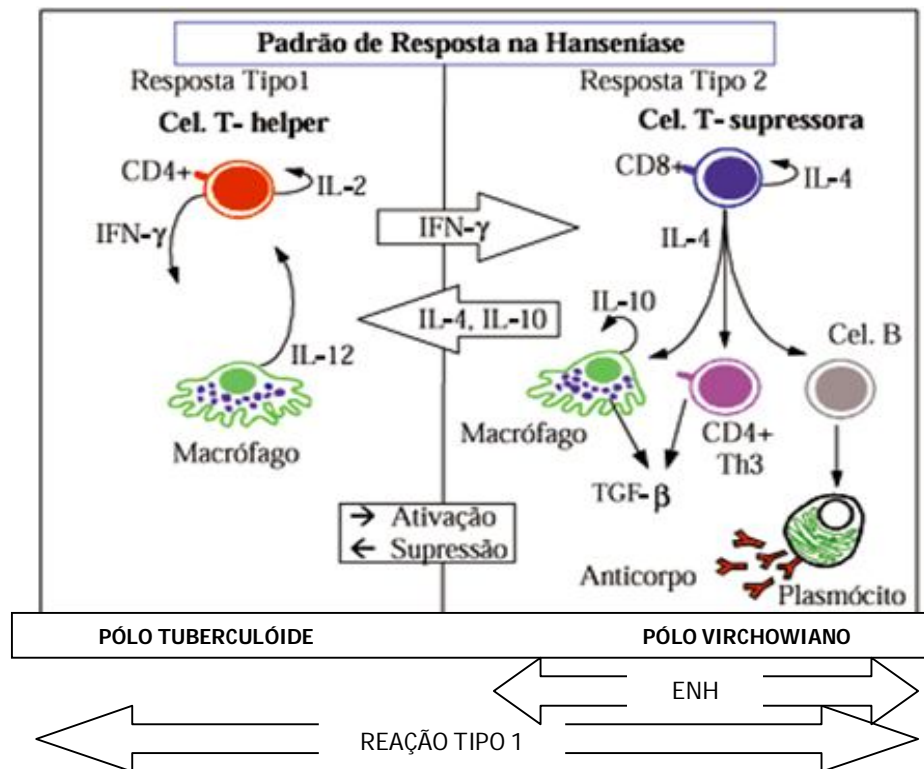
### 3.2 FORMAS CLÍNICAS DA HANSENÍASE

A classificação de Madri de 1953 divide a Hanseníase clinicamente em quatro formas diferentes: virchowiana, dimorfa, indeterminada e tuberculóide (ARAÚJO, 2003). Essa subdivisão é determinada pelas manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e pela quantidade e ou presença de BAAR encontrados na baciloscopia (KLIOZE e RAMOS-CLARO, 2000). A polarização entre as formas depende da resposta imune que ocorre após a infecção pelo BAAR no hospedeiro.

Nessa resposta à infecção está bem demonstrado o papel do reconhecimento de lipoproteínas do BAAR pelos macrófagos, através dos *toll-like receptors* (TLR). Os

macrófagos e células dendríticas induzem a secreção de interleucina-12 (IL-12) e conseqüente reconhecimento do antígeno pelos linfócitos Th0, através dos receptores IL-12 $\beta$ R2. A partir do estímulo de outras interleucinas (IL) há a diferenciação desses linfócitos Th0 em Th1 ou Th2. As IL-4, IL-5 e IL-10 estão relacionadas à polarização para Th2, enquanto que IL-2 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) estão associadas à polarização Th1. A resposta Th1 induz a formação de granuloma e está associada à forma tuberculóide, enquanto que a resposta Th2 está associada a comprometimento sistêmico e desenvolvimento da forma virchowiana. No contexto da forma virchowiana, com ação ativa de linfócitos Th2 CD8+ e estímulo de linfócitos B, há a indução da formação de vários anticorpos (WALKER e LOCKWOOD, 2006). Na FIGURA 2 observa-se a diferenciação entre os pólos imuno-clínicos da Hanseníase, quanto à secreção de citocinas e presença de reações.

FIGURA 2 - DIFERENÇAS IMUNOLÓGICAS E CLÍNICAS ENTRE AS FORMAS POLARES DA HANSENÍASE



FONTE: Adaptado de GOULART, 1995.

No subtipo tuberculóide as lesões cutâneas são restritas, em pequena quantidade, com máculas e placas bem definidas ou com bordos elevados e de forma assimétrica. As áreas de pele com lesões podem estar hipercrômicas ou hipocrômicas; a lesão pode crescer de forma centrífuga, causando atrofia do seu interior e até mesmo tricofitose e descamação nas bordas (FIGURA 3). Nesses casos o envolvimento neuronal costuma ser eventual e restrito a poucos ramos, mas pode gerar maiores conseqüências em virtude de espessamento neural dos locais suscetíveis. A baciloscopia usualmente é negativa; sendo, portanto, considerada como forma paucibacilar, com resposta imune mediada por citocinas como a IL-2 e o IFN- $\gamma$ . Essa resposta imunológica celular costuma conter a infecção causando o padrão clínico descrito (KLIOZE e RAMOS-CLARO, 2000; FOSS, 1999 *apud* ARAÚJO, 2003; WALKER e LOCKWOOD, 2006).

FIGURA 3 – LESÕES HIPOCRÔMICAS EM REGIÃO DORSAL NA FORMA TUBERCULÓIDE



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

No pólo oposto, se tem o subtipo virchowiano, caracterizado por inefetiva resposta celular mediada, resultando em baciloscopia multibacilar e alta disseminação do bacilo nos tecidos. Nesses casos, ocorre extensa, lenta e progressiva infiltração cutânea, bem como envolvimento do sistema nervoso periférico, com conseqüente maior dano e incapacidade. Esta é a forma que apresenta mais manifestações extra-cutâneas, compreendendo os diversos sistemas do organismo humano. A pele pode

apresentar xerose, aspecto “apergaminhado” e coloração acobreada. Os pêlos adjacentes às lesões tornam-se escassos, com evolução para madarose se os pêlos em queda foram dos cílios e supercílios e para o “fáscies leonina”, se esses achados formarem-se com manutenção dos cabelos (FIGURA 4). O comprometimento neuronal se dá no *vasa vasorum*, nas terminações nervosas da pele e nos troncos nervosos. O padrão imune é de células Th2 com produção de IL-4, IL-5 e IL-10 (KLIOZE e RAMOS-CLARO, 2000; ARAÚJO, 2003; WALKER e LOCKWOOD, 2006).

FIGURA 4 – FÁSCIES LEONINA DA FORMA VIRCHOWIANA



FONTE: <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Leprosy.jpg>

Entre esses dois subtipos encontram-se duas apresentações instáveis da Hanseníase, que são as formas dimorfa e a indeterminada.

A forma dimorfa costuma combinar achados clínicos pertinentes às duas formas polares, com grande variabilidade de sinais e sintomas clínicos, tanto nos aspectos cutâneo e neurológico como em termos sistêmicos. Num mesmo paciente, em diferentes avaliações, as lesões de pele são abundantes e apresentam variação em aspecto e forma entre os subtipos virchowiana e tuberculóide. As lesões abrangem placas eritemato-violáceas e eritemato-ferruginosas; máculas hiper e hipocrômicas, eritematosas, acastanhadas e ferruginosas. Quando a pele da face, pescoço, pavilhões

auditivos e nuca apresentam-se infiltrados assimetricamente tende-se para a possibilidade de que o paciente tenha a forma dimorfa (FIGURA 5). O dano neuronal pode tornar-se rapidamente implicado no quadro clínico, de forma usualmente assimétrica e incapacitante. A forma dimorfa pode ser paucibacilar ou multibacilar (WALKER e LOCKWOOD, 2006).

A forma indeterminada é paucibacilar e considerada em pacientes identificados com lesões que surgiram após período de incubação de anos (2 a 5). As manchas são mais comumente hipocrômicas e hipoestésicas, encontradas em qualquer local da pele (FIGURA 5). Não é descrito comprometimento neuronal na forma indeterminada. Essa forma é julgada como estágio inicial de enfermidade, em que a evolução poderá ser para cura espontânea ou desenvolvimento de outra forma da doença (WALKER e LOCKWOOD, 2006).

FIGURA 5 – LESÕES EM ANTEBRAÇO NA FORMA DIMORFA E EM COXA NA FORMA INDETERMINADA



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

As manifestações clínicas da Hanseníase podem ir dos extremos de uma única mácula cutânea hipopigmentada hipoestésica a dano neuronal periférico silencioso extremamente incapacitante, podendo causar manifestações clínicas desde os olhos até o sistema endócrino (KLIOZE e RAMOS-CLARO, 2000).

De acordo com BRITTON e LOCKWOOD (2004) a apresentação dos doentes nos primeiros atendimentos usualmente dá-se com lesões de pele, fraqueza, anestesia de locais e parestesias, ou como consequência destes, queimaduras e ulcerações nos



tecidos comprometidos. A inspeção de todo corpo pode elucidar o subtipo de doença, uma vez que lesões em locais menos aparentes são comuns.

O “*Expert Committee on Leprosy*” da OMS, em 1998, designou como critérios diagnósticos para a doença: uma ou mais placas hipopigmentadas ou avermelhadas com anestesia local, espessamento de nervo periférico ou a presença de bacilo nas amostras de pele e biópsias (WHO, 1998 apud USTIANOWSKI e LOCKWOOD, 2003).

### 3.3 ESTADOS REACIONAIS

No decurso da enfermidade, podem ocorrer as reações cutâneas tipo 1 (reação reversa) e tipo 2 (eritema nodoso hansênico- ENH), que são episódios agudos graves de inflamação e devem ser identificados e prontamente tratados.

De acordo com ARAÚJO (2003), em conformidade a outros fenômenos inflamatórios, tais surtos reacionais podem ser deflagrados por episódios de desequilíbrio na regulação imunológica, como em períodos de vacinação, gestação e puerpério, estresse físico e mental, após uso de medicamentos a base de iodo entre outros. As reações podem ser diagnosticadas previamente à definição da doença, durante o tratamento ou até mesmo após a alta.

A reação tipo 1 que ocorre em cerca de um terço dos pacientes com a forma dimorfa, sendo portanto mais associada a este subtipo, é causada por aumentos espontâneos de reatividade das células T aos antígenos do *M. leprae* associados à infiltração de linfócitos CD4+ secretores de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  nas lesões de pele e nervos, resultando clinicamente em dor intensa e edema (BRITTON e LOCKWOOD, 2004). Essas lesões cutâneo-neuronais inflamadas podem evoluir para ulceração.

O ENH é uma resposta inflamatória à deposição de complexos imunes extravasculares que causa infiltração de neutrófilos e ativação do sistema do complemento em vários órgãos. Esse surto reacional é descrito de forma clássica nos pacientes com as formas dimorfa e virchowiana da doença. Clinicamente percebe-se na pele o ENH como lesões endurecidas, eritematosas, dolorosas, de dimensões variadas e em qualquer local do corpo, podendo ser também necrotizante e eritema polimorfo.

Quando ocorrem manifestações sistêmicas, têm-se descritos febre alta e prolongada de origem desconhecida, artrite, tendinite, tenossinovite, orquiepididimite, episclerite e iridociclite, linfadenite, nefrite, hepatite, entre outras. Essa reação é acompanhada de altas concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e toxicidade sistêmica; os surtos de reação tipo 2 podem ser recorrentes e com maior gravidade progressivamente (SARNO *et al*, 1991 apud BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

### 3.4 A HANSENÍASE NOS CONTEXTOS MUNDIAL E BRASILEIRO

A Hanseníase é considerada pela Organização das Nações Unidas (ONU) como parte do grupo das doenças tropicais “negligenciadas”. Portanto, está incluída na sexta meta da Declaração do Milênio desta Organização, no objetivo de reduzir drasticamente os índices de doentes infectados até o ano de 2015. Os trabalhos nesse sentido se relacionam a medidas pequenas e sustentáveis, como por exemplo, o uso de medicamentos de forma preventiva. Tais intervenções, em longo prazo, tendem a reduzir o número de doentes (HOTEZ, 2006; LAMMIE *et al*, 2006; HOTEZ *et al*, 2007). A Hanseníase continua sendo endêmica no Brasil e em alguns países da África (Angola, República Africana Central, República Democrática do Congo, Madagascar, Moçambique, Tanzânia) e da Ásia (Índia, Nepal) (SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008). Atribuem-se à doença de um a dois milhões de casos de incapacidade física irreversível em todo o mundo.

A Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO) destaca que a situação em 2006 do Brasil era de segundo país do mundo em incidência de casos, com mais de 47 mil novos casos diagnosticados. Desses, 53% eram multibacilares e incluíam 8% de crianças com menos de 15 anos de idade. Cerca de 6% dos doentes apresentavam grau 2 de incapacidade. Dos pacientes diagnosticados, mais de 64 mil estavam em tratamento com PQT. Quanto a medidas políticas de contenção da doença, o Brasil incluiu a Hanseníase na agenda política de saúde como prioridade. As medidas de tratamento da doença estão na rede básica de saúde e os centros de atendimento

atuam coordenadamente no Brasil e com centros mundiais de tratamento de Hanseníase (PAHO, 2007).

A situação epidemiológica da doença no Brasil é heterogênea devido à grande variedade de coeficientes de prevalência (CP) nas várias regiões do país. Em 2005, a Região Norte foi a que apresentou o maior CP, com cerca de 4 casos por 10 mil habitantes, e a região Sul, 0,53 caso por 10 mil habitantes (SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008).

Os estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina já eliminaram a Hanseníase como problema de saúde pública, considerando que possuem CP de 0,14 e 0,20 caso por 10 mil habitantes, respectivamente. No Paraná, o CP em 2004 foi de 1,4 por 10 mil habitantes; e em 2005, de 1,12 casos por 10 mil habitantes. Isto demonstra declínio importante e significativo da endemia. A Secretaria de Saúde do Estado do Paraná manteve o compromisso de eliminar a doença do Estado até o ano de 2010, o que pode ocorrer uma vez que se alcance o CP de  $\leq 1$  caso para cada 10 mil habitantes (SHARMA, 2001; SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008).

Essa diminuição dos CP não é acompanhada pelos coeficientes de detecção (CD), que persistem elevados; significando que a transmissão do bacilo ainda é alta e que os casos são diagnosticados tardiamente. Os CD da Hanseníase para o Paraná foram de 1,6 casos / 10 mil habitantes em 2005, sendo que nenhuma das 22 Regionais de Saúde por todo o Estado teve grau baixo de endemicidade (menos de 0,2 caso / 10 mil habitantes) (FIGURA 6).

No Programa de Controle da Hanseníase do Paraná, estavam inscritos em 2005 predominantemente doentes do sexo masculino, com a forma virchowiana e multibacilares (TABELA 1).

FIGURA 6 - COEFICIENTES DE PREVALÊNCIA DA HANSENÍASE (POR 10 MIL HABITANTES) SEGUNDO REGIONAL DE SAÚDE (RS), NO PARANÁ - 2005



LEGENDA:

1a RS : Paranaguá  
 2a RS : Curitiba/Metropolitana \*  
 3a RS : Ponta Grossa  
 4a RS : Irati  
 5a RS : Guarapuava  
 6a RS : União da Vitória  
 7a RS : Pato Branco

8a RS : Francisco Beltrão  
 9a RS : Foz do Iguaçu  
 10a RS : Cascavel  
 11a RS : Campo Mourão  
 12a RS : Umuarama  
 13a RS : Cianorte  
 14a RS : Paranavaí

15a RS : Maringá  
 16a RS : Apucarana  
 17a RS : Londrina  
 18a RS : Cornélio Procopio  
 19a RS : Jacarezinho  
 20a RS : Toledo  
 21a RS : Telêmaco Borba  
 22a RS : Ivaiporã

FONTE: SINAN / Secretaria Estadual de Saúde do Paraná, 2005

Tabnet (Departamento de Informática do SUS, Ministério da Saúde, Brasil), 2005.

NOTA: Adaptado de SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008.

TABELA 1 - INSCRITOS NO PROGRAMA DE CONTROLE DA HANSENÍASE DO PARANÁ EM 2005 SEGUNDO SEXO, FORMA CLÍNICA E CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL

|                    | INSCRITOS |      |
|--------------------|-----------|------|
|                    | n         | %    |
| Sexo               | 1932      | 100  |
| Masculino          | 1064      | 55,1 |
| Feminino           | 868       | 44,9 |
| Forma Clínica      | 1892      | 95,8 |
| Indeterminada      | 327       | 17,3 |
| Tuberculóide       | 473       | 25   |
| Dimorfa            | 394       | 20,8 |
| Virchowiana        | 618       | 32,7 |
| Classe operacional | 1907      | 100  |
| Paucibacilar       | 674       | 35,3 |
| Multibacilar       | 1233      | 64,7 |

FONTE: SINAN / Secretaria Estadual de Saúde do Paraná, 2005

NOTA: Adaptado de SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008.

### 3.5 MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES DA HANSENÍASE

As diversas queixas clínicas que podem ser relacionadas à Hanseníase, que muitas vezes se assemelham a outras enfermidades de evolução clínica insidiosa, tornam esta doença crônica um desafio diagnóstico nos primeiros meses e anos em que ocorre.

Os sintomas de fadiga, dor localizada ou generalizada, parestesias associados a lesões de pele, além das queixas articulares, musculares, de esqueleto apendicular e axial inespecíficas contribuem para a semelhança com outras enfermidades. Quando se relaciona essas queixas a outras doenças do sistema osteoarticular, uma história clínica e exame físico realizados de forma detalhada, com exames complementares relacionados às hipóteses, poderão antecipar o diagnóstico de Hanseníase ou de outra enfermidade, contribuindo para o tratamento adequado e prevenção de danos (FLOWER, 2007).

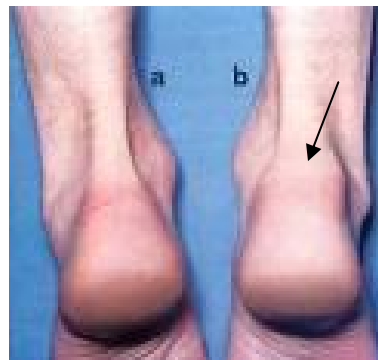
A artrite atribuída à Hanseníase pode ocorrer por deposição de imuno-complexos ou pela resposta inflamatória durante o combate ao bacilo e fragmentos do mesmo (ALCOCER *et al*, 1979; MALAVIYA *et al*, 1985). Quando foram avaliadas as membranas sinoviais inflamadas de pacientes com Hanseníase, mesmo de doentes sem evidência de ENH, estas apresentaram *pannus*, hipertrofia de vilos e granulomas. Esses sinais de inflamação sinovial crônica podem ser observados também na presença de ENH (HOLLA *et al*, 1983).

As manifestações de esqueleto apendicular, avaliadas em estudo realizado por ATKIN *et al* (1987), demonstraram poliartrite simétrica em mais da metade dos doentes (56,4%). Tais dados foram confirmados em estudo que relatou que até 64% dos casos de Hanseníase virchowiana podem apresentar edema articular de mãos (PAIRA e ROVERANO, 1991).

ATKIN *et al* (1990) também demonstraram, em um grupo de 77 doentes, achados de entesite e entesopatia, ou seja, inflamação evidenciada em pontos de inserção músculo-tendínea (FIGURA 7). Nesses doentes, além de avaliação quanto à presença de ENH e artrite, pontos de provável entesite foram examinados (região

occipital, articulação esternoclavicular, tuberosidade maior e epicôndilos do úmero, côndilos femurais e tibiais, cabeça da fíbula, inserções do calcâneo e da fáscia plantar, tendão de Aquiles e espinhas ilíacas antero-posteriores). Foram efetuadas ainda radiografias das mãos, pés, joelhos e coluna e os soros foram analisados para provas inflamatórias (alfa-1 glicoproteína ácida, alfa-2 macroglobulina, proteína C reativa e fator reumatóide). Nenhum doente com evidência de artrite apresentava entesite concomitante, 10 pacientes tinham entesite generalizada (mais de 5 pontos de inflamação) e nenhuma alteração radiográfica foi demonstrada (ATKIN *et al*, 1990).

FIGURA 7 – ENTESITE DE TENDÃO CALCÂNEO DIREITO



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

GIBSON *et al* (1994), no Paquistão, evidenciaram artrite relacionada à presença de reação do tipo 1 ou 2 em pacientes com Hanseníase que eram admitidos de urgência nos centros de atendimento (FIGURA 8). Segundo os autores a ocorrência de artrite na Hanseníase não se deve exclusivamente à infiltração bacilar, existindo diversos mecanismos fisiopatogênicos, sendo a pesquisa direta de *M. leprae* nesses casos de baixa sensibilidade, como demonstrado por outros autores (KARAT *et al*, 1967; LELE *et al*, 1965 apud GIBSON *et al*, 1994).

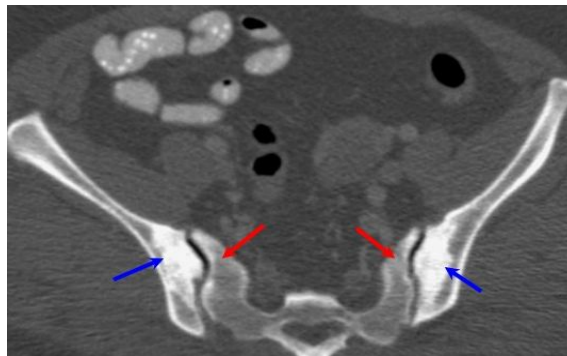
FIGURA 8 – ARTRITE DE JOELHOS E MÃOS



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

De acordo com COSSERMELLI-MESSINA *et al* (1998) também pode ser observada inflamação de articulações sacro-ilíacas (sacroiliíte) em Hanseníase (FIGURA 9). A sacroiliíte que foi observada em mais da metade dos casos em avaliação, não foi relacionada à dor lombar, entesites, sintomas sistêmicos ou sexo, sendo unilateral na maioria dos casos.

FIGURA 9 – SACROILIÍTE BILATERAL EVIDENCIADA EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA



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

ROVERANO *et al* (2000) referem que as manifestações isquêmicas vasculares, que devem ser diferenciadas das vasculites sistêmicas, também são evidenciadas na Hanseníase. Os autores descrevem o fenômeno de Lucio da Hanseníase virchowiana,

manifestação clínica que inclui sinais observados nas vasculites sistêmicas. Esse, em diversos casos, mesmo sem isquemia e necrose evidentes, evolui em nódulos palpáveis e dolorosos, que na biópsia demonstram vasculite e necrose. A gravidade destes nódulos é relacionada ao comprometimento de outros sistemas com isquemia, possível infecção secundária e evolução à sepse.

De acordo com KLIOZE e RAMOS-CLARO (2000), a alteração muscular e óssea mais freqüentemente observada na Hanseníase é a atrofia muscular, principalmente em mãos e pés, sendo relacionada ao envolvimento de terminações e troncos de nervos. Observam-se ainda lesões de maior gravidade, como articulações neuropáticas de Charcot, necrose e reabsorção ósseas, artrite séptica e osteoporose.

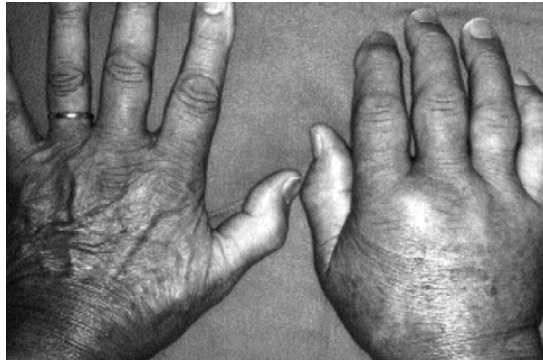
Já as deformidades articulares são principalmente secundárias à neuropatia, e os sintomas clínicos de artralgia e mialgia, poliartrite, noduloses, sacroiliítes e entesites podem ser observados na maioria dos casos na vigência de estados reacionais. Como em outras tenossinovites crônicas, os pacientes podem demonstrar periartrite secundária à infiltração bacilar; sendo os punhos locais onde esses fenômenos são observados com freqüência (CHAVLY-LEGASPI *et al*, 1985; PAIRA e ROVERANO, 1991; JACOBSON e KRAHENBUHL, 2001; GARCIA-DE LA TORRE, 2002 apud YENS *et al*, 2003).

VENGADAKRISHNAN *et al* (2004) ressaltam que a manifestação reumatológica mais comum na Hanseníase é a artrite seguida pelas alterações de partes moles.

A síndrome RS3PE (*remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema*) foi descrita recentemente por HELLING *et al* (2006) em doentes com Hanseníase, tendo como sinal clássico a “mão em luva de boxe” (FIGURA 10). Segundo os autores, a artrite concomitante a estados reacionais é poliarticular e simétrica. Quando não relacionada a reações é monoarticular, crônica e com baixa resposta a medicações. No caso clínico descrito, o doente apresentava em ressonância magnética tenossinovite de tendões extensores e flexores das mãos e dos pés, associada à retenção de líquidos intrarticulares.



FIGURA 10 – “MÃO EM LUVA DE BOXE”, SINAL CLÁSSICO DA SÍNDROME  
*RS3PE*



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

TAPA *et al* (2006) na Índia, ao avaliarem 66 pacientes hansênicos, demonstraram que as manifestações clínico-radiológicas ósteo-específicas mais freqüentes foram: cistos ósseos (10,5%), erosões justarticulares (10,5%) e alargamento do forâmen nutricional ósseo (5,3%). As manifestações não ósteo-específicas mais comuns foram: alterações absortivas (59,2%), de partes moles (39,5%) e absorção óssea concêntrica (39,5%). Os autores observaram ainda osteoporose em ossos das mãos e dos pés em 30% dos casos. Dentre as causas para esta perda óssea, podem-se destacar aspectos nutricionais, sociais, limitação para exercer atividades físicas por dor e incapacidade, disfunções hormonais secundárias e produção elevada de citocinas devido ao estado infeccioso crônico que compromete o processo de remodelamento ósseo (SHEA *et al*, 2002; LEDER *et al*, 2003; RAISZ, 2005; WEI *et al*, 2005 apud TAPA *et al*, 2006).

RIBEIRO *et al* (2007) estudaram alterações densitométricas e séricas relacionadas ao metabolismo ósseo em 12 pacientes de Ribeirão Preto com Hanseníase virchowiana ou tuberculóide, comparados com 11 controles sadios pareados por altura, peso, idade e sexo. Verificou-se que o T-score de densitometrias ósseas em coluna lombar e antebraço foram significativamente menores nos pacientes com Hanseníase em comparação com os controles hígidos, embora tal diferença não tenha sido demonstrada no quadril. Na avaliação laboratorial somente os níveis séricos

de paratormônio foram significativamente mais elevados nos pacientes com Hanseníase.

### 3.6 FATOR REUMATÓIDE

Um dos testes mais conhecidos e utilizados na investigação de doenças que comprometem as articulações é o Fator Reumatóide (FR).

O FR foi detectado inicialmente em dois doentes com hepatopatia e bronquite crônicas e descrito pelo pesquisador alemão Kurt Meyer da Clínica Virchow de Berlim, em 1922. O FR é classicamente relacionado à AR, sendo que a associação com fenômenos auto-ímmunes foi estabelecida por WAALER em 1937, e corroborada por ROSE em 1948. Esses estudos foram importantes alicerces e ferramentas para o desenvolvimento do conhecimento científico da imunidade humoral (WAALER, 1940; ROSE, 1948; FRANKLIN, 1957; FIRESTEIN, 2003).

Os fatores reumatóides são anticorpos das classes IgM, IgA e IgG direcionados contra as porções Fc de imunoglobulinas IgG (FIGURA 11). Ainda que esses sejam denominados FR clássicos, podem ser evidenciados anticorpos contra frações F(ab) da molécula, descritos especialmente em neoplasias crônicas e em doenças infecciosas de caráter evolutivo insidioso (HASSAN *et al*, 1992).

A inespecificidade do FR é mantida nas classes de anticorpos, podendo ser hipotetizado que o direcionamento antigênico inicial é a porção Fc da imunoglobulina, ocorrendo posterior direcionamento a outros sítios pelo fenômeno de espalhamento de epítomos. Diversos antígenos têm sido propostos como alvos para o FR, como os fragmentos de DNA bacteriano, proteoglicanos e também outros anticorpos. O mecanismo fisiopatogênico que parece ser consensual neste modelo de complexo antígeno-anticorpo (FR-anti FR) envolve ativação do complemento, liberação de C5a e atração de células inflamatórias. Nas doenças com envolvimento articular, a migração de células inflamatórias pós quimiotaxia para a sinóvia desencadeará liberação de citocinas inflamatórias pelas células T e dano articular por ativação local de fibroblastos e outras células (GAUSE e BEREK, 2001; LEADBETTER *et al*, 2003).

Paradoxalmente, diversas funções biológicas são atribuídas ao FR, a princípio não patogênicas e inclusive protetoras (TABELA 2). O FR desempenha diversas funções biológicas que podem facilitar a eliminação do patógeno em infecções agudas, não sendo possível afirmar, portanto, que a positividade para FR seja sempre causa de dano (SHLOMCHIK *et al*, 2003).

## TABELA 2 – FUNÇÕES BIOLÓGICAS DOS FR

---

Aumenta a capacidade de eliminação dos imunocomplexos pelos macrófagos

Aumenta a citotoxicidade dos anticorpos antivirais

Melhora a eliminação de parasitos

Potencializa a apresentação dos antígenos às células T

Melhora do aprisionamento de complexos imunes exógenos antigênicos pelas células dendríticas

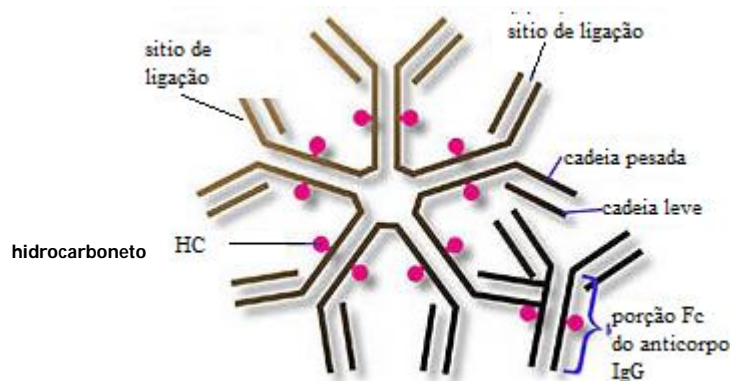
Incremento na apresentação de antígenos pelos linfócitos B enquanto atuarem como células apresentadoras de antígenos

Envolvimento no fenômeno de tolerância, relacionado à secreção de pequenas quantidades de FR de baixa afinidade que previnam ativação de células B

---

FONTES: STEWART *et al*, 1997; NEWKIRK, 2003; HABERMAN *et al*, 2003; SHLOMCHIK *et al*, 2003.

## FIGURA 11 – FATOR REUMATÓIDE



Na FIGURA 11 está demonstrada a ligação do FR IgM à porção Fc do anticorpo IgG, formando o complexo estrutural do FR.

Na prática clínica o FR usualmente mensurado é o FR IgM, mas pode-se pesquisar também IgG e IgA. As técnicas laboratoriais mais utilizadas na sua pesquisa são o látex, Waaler-Rose, radioimunoensaio, nefelometria e teste de ELISA.

A reatividade para FR em AR caracterizou o fenômeno de auto-imunidade da doença e a importante participação da imunidade humoral na sua fisiopatogenia. Além dos imunocomplexos formados com o FR, as células T estão presentes em maior número nos infiltrados inflamatórios da sinovite da AR. O perfil de citocinas se caracteriza pela presença de IL-1, IL-6, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$  e fator estimulador de colônias de macrófagos e fibroblastos. O infiltrado linfocitário de células T na AR revela também maior participação de células Th1. Os macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial produzem citocinas que potencializam a ação de outras citocinas e ativam células, incrementando progressivamente o processo. Medicamentos contra estas citocinas, como os bloqueadores do TNF e da IL-1, eficazes no tratamento da doença confirmam a participação destas substâncias na patogênese da AR (QIN *et al*, 1998; FIRESTEIN, 2003).

Estudos recentes têm demonstrado também a importância dos linfócitos B na AR. Células B produtoras de anticorpos estão presentes nos infiltrados inflamatórios sinoviais e nos centros germinais. As células B em maturação expressam a molécula CD20 na superfície. A importância dos linfócitos B na AR se confirma com os resultados iniciais favoráveis do uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe), que depleta linfócitos B e promove melhora clínica significativa em pacientes com AR tratados com o medicamento (EDWARDS *et al*, 2004).

A sensibilidade do FR em AR varia de 26% a 90%, sua especificidade pode chegar a 95%, quando avaliados tanto pacientes com doença de início como mais prolongada. A titulação do FR é importante, pois quanto maior o título maior a chance de desenvolvimento de alguma doença reumatológica. Em portadores de doenças crônicas (infecciosas e neoplásicas, por exemplo) altos títulos podem ser observados sem relação com comprometimento articular, embora tenha se demonstrado associação significativa com a queixa de artralgia em pacientes FR positivos (NEWKIRK, 2003; DÖRNER *et al*, 2004; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005).

As isoformas do FR (IgA, IgG e IgM) obtidas por ELISA podem ter diferentes interpretações quando positivas em AR. A mensuração do FR IgA juntamente com FR IgM resulta em maior especificidade para AR do que o FR IgM isolado. A positividade do FR IgA e IgM quando presente está associado a maior risco de desenvolvimento de erosões articulares. O FR IgA quando positivo se relaciona à AR grave, sendo associado com maior frequência à vasculite reumatóide e alterações radiográficas precoces (GARCÍA-BERROCAL *et al*, 2004; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005).

A frequência de positividade do FR varia nas doenças do tecido conjuntivo, doenças crônicas e nas infecções. Essas doenças não reumatológicas são de particular interesse para o teste do FR, pois podem assemelhar-se a doenças do tecido conjuntivo. Isto se aplica em Hanseníase tanto em relação às manifestações clínicas quanto à possível positividade nos ensaios laboratoriais.

Alguns exemplos de doenças que podem apresentar FR positivo e seus correspondentes percentuais de positividade encontram-se na TABELA 3. Ainda não foi elucidado o processo fisiopatogênico entre diferentes doenças que expressam FR positivo e que tenham manifestações semelhantes, o que poderia definir o real papel destes anticorpos no curso da doença e na população geral que apresenta 5 a 10% de positividade para FR (DÖRNER *et al*, 2004; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005).

TABELA 3 – POSITIVIDADES DO FR EM DIFERENTES ENFERMIDADES

| CONDIÇÃO                    | FR POSITIVO (%) |
|-----------------------------|-----------------|
| Doenças das articulações    |                 |
| Artrite Reumatóide          | 60-80           |
| Artrite Crônica da Infância | 15              |
| Artrite Psoriática          | <15             |
| Artrite Reativa             | <5              |

| CONDIÇÃO                          | FR POSITIVO (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| Doenças do Tecido Conjuntivo      |                 |
| Síndrome de Sjögren primária      | 70              |
| Lupus Eritematoso Sistêmico       | 30              |
| Doença Mista do Tecido Conjuntivo | 25              |
| Polimiosite/dermatomiosite        | 20              |
| Esclerodermia Progressiva         | 20              |
| Outras condições                  |                 |
| Crioglobulinemia                  | 70              |
| Macroglobulinemia de Waldenström  | 70              |
| Cirrose Hepática                  | 25              |
| Cirrose Biliar Primária           | 45-70           |
| Doenças Intersticiais Pulmonares  | 25              |
| Silicose                          | 30-50           |
| Asbestose                         | 30              |
| Sarcoidose                        | 3-33            |
| Após múltiplas imunizações        | 10-15           |

FONTES: SHMERLING e DELBANCO, 1991; NEWKIRK, 2003; SMOLEN e STEINER, 2003; DÖRNER, 2004.

O diagnóstico da AR é estabelecido na presença de pelo menos 4 de 7 critérios classificatórios definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia revisados em 1988. Esses critérios incluem a presença de rigidez matinal prolongada, artrite de 3 ou mais articulações, artrite das articulações das mãos, artrite simétrica, nódulo reumatóide presente, FR positivo e alterações radiográficas. Tais critérios são considerados como classificatórios, e não são essenciais para o diagnóstico em casos individuais; foram estabelecidos em pacientes com poliartrite crônica e são ausentes em muitos pacientes com AR de início recente. Alguns desses critérios para AR que não são freqüentemente presentes no início da doença são as alterações radiográficas, o FR e os nódulos

reumatóides. Esse fato resulta numa sensibilidade de apenas 40 a 60% e especificidade de 80 a 90% para esses critérios na AR inicial (ARNETT *et al*, 1988; FOX, 1997; KONG *et al*, 1999; TAKAYANAGI *et al*, 2000; SARAUX *et al*, 2001; MACHOLD *et al*, 2002; KLARESKOG *et al*, 2004; MIRANDA-CARÚS *et al*, 2006; BREEDVELD *et al*, 2006 apud PEREIRA, 2007).

Observa-se, conforme exposto, que múltiplas enfermidades além da AR apresentam FR no seu contexto, como neoplasias e infecções, dentre outras doenças crônicas. Muitas vezes os fatores envolvidos na fisiopatogenia dessas enfermidades são os mesmos envolvidos no mecanismo de desenvolvimento da AR, sendo as manifestações clínicas indistinguíveis e em conseqüência disso pode haver erro diagnóstico. Nenhuma manifestação clínica, radiológica ou laboratorial descrita em AR é específica e patognomônica, portanto, ao se avaliar doentes com comprometimento do sistema ósteo-articular, múltiplas causas devem ser excluídas até afirmar-se determinado diagnóstico.

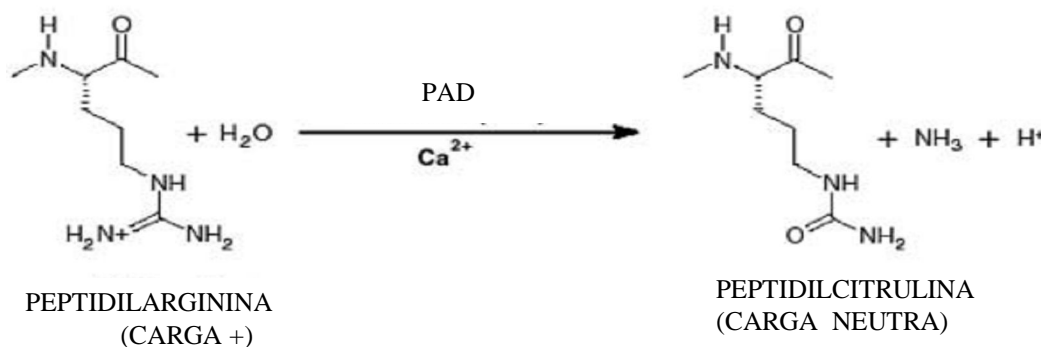
### 3.7 ANTICORPOS ANTI PEPTÍDIOS CITRULINADOS CÍCLICOS (ANTI CCP)

Visando aumentar a possibilidade de um exame laboratorial definir o diagnóstico de uma doença com comprometimento articular, inúmeras investigações buscaram diferentes substratos antigênicos e respectivos anticorpos ao longo dos anos.

Os anticorpos inicialmente descobertos em busca de marcadores mais específicos para AR foram os auto-anticorpos antiperinucleares (APF), antiqueratina (AKA) e antifilagrina (AFA), a partir das pesquisas de NIENHUIS e MANDEMA, em 1964. O alvo antigênico dos APF e dos AKA é o mesmo (filagrina), e ambos exibem características semelhantes. Esses anticorpos têm relação com a presença do FR e também com a gravidade da doença reumatóide. A partir do conhecimento do alvo primário como sendo a filagrina, foi iniciada a síntese dos antígenos para anticorpos anti peptídeos cíclicos citrulinados (anti-CCP). O peptídeo da filagrina responsável pela reatividade antigênica foi demonstrado ser o peptídeo cíclico contendo o aminoácido citrulina, que é produzida pela modificação pós-translacional da arginina através da

enzima peptidilarginina deiminase (PAD) (BIZZARO et al., 2001; VOSSENAAR e VAN VENROOIJ, 2004; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005). Na FIGURA 12 se pode observar a reação de citrulinização.

FIGURA 12 – REAÇÃO QUÍMICA DE CITRULINAÇÃO DA PEPTIDILARGININA PELA PAD



FONTE: VOSSENAR e VAN VENROOIJ, 2004.

A filagrina é expressa nas células epiteliais em diferenciação, mas está ausente na sinóvia, o que gera a hipótese que os anticorpos anti-filagrina são originados de uma resposta contra proteínas citrulinadas sinoviais, e que a reação contra a filagrina citrulinada ocorre por reatividade cruzada. O soro dos pacientes com AR apresenta grande reatividade a diferentes peptídeos que contenham citrulina, o que indica ativação policlonal a outros antígenos citrulinados. Além disso, novas proteínas citrulinadas foram descritas também na sinóvia (MAASON-BESSIÉRE *et al*, 2001 apud VOSSENAAR e VAN VENROOIJ, 2004). Nesses peptídeos citrulinados há uma porção mais bem exposta, o que aperfeiçoa a ligação com o anticorpo, e conseqüentemente aumenta a sensibilidade de detecção do peptídeo citrulinado derivado da filagrina pelo método de ELISA. A utilização de um simples peptídeo citrulinado cíclico (CCP) apresenta alta sensibilidade e especificidade para detecção de anticorpos específicos em AR. Esse peptídeo cíclico derivado da filagrina é utilizado como substrato



antigênico no teste ELISA de primeira geração (CCP1) (VAN BOEKEL *et al*, 2002; ZENDMAN e VAN VENROOIJ, 2006).

Apesar da sensibilidade do teste CCP1 ser maior do que os ensaios com os anticorpos APF, AKA e AFA, este não apresentava especificidade maior do que o FR IgM para o diagnóstico de AR. Outros peptídeos não relacionados à filagrina podem atuar como melhores epítomos para a detecção dos anticorpos. Para a obtenção de novos peptídeos com melhor desempenho, outros foram pesquisados em pacientes com AR, com base nos peptídeos citrulinados pré-existentes. A partir destas pesquisas, novos peptídeos citrulinados foram incorporados a uma segunda geração de teste ELISA anti CCP, denominado anti CCP2. Os peptídeos cíclicos utilizados como substrato no teste CCP2 não são homólogos à filagrina ou a outras proteínas. Com esse teste se obteve sensibilidade comparável com a do FR IgM, além de maior especificidade (VOSSENAAR e VAN VENROOIJ, 2004; RODRIGUES *et al*, 2005; ZENDMAN e VAN VENROOIJ, 2006 ).

O grupo de AVOUAC *et al* (2006) realizou uma meta-análise sobre a importância dos anticorpos anti peptídios cíclicos citrulinados (anti CCP) na AR. O número total de pacientes com AR incluídos foi de 8 206 pacientes, sendo que todos preenchem o número mínimo de critérios para AR designados pelo ACR. A análise de anti CCP foi realizada em 6 495 pacientes com AR e 1 885 controles. Determinou-se cerca de 53% de sensibilidade e 96% de especificidade para anti CCP1, 68% e 95% de sensibilidade e especificidade para anti CCP2, respectivamente, e 60% de sensibilidade e 79% de especificidade para FR no diagnóstico de AR. O valor preditivo positivo destes anticorpos para desenvolvimento de AR a partir destas análises em pacientes com artrite precoce indiferenciada resultou razão de chances de 20 para anti CCP1 e razão de chances de 25 para anti CCP2 (AVOUAC *et al*, 2006).

O estudo de MARCELETTI e NAKAMURA (2003) demonstra as diferentes sensibilidades e especificidades de alguns anticorpos para diagnóstico da AR (TABELA 4).

TABELA 4 – SENSIBILIDADES E ESPECIFICIDADES DE ANTICORPOS PARA DIAGNÓSTICO DA AR

| ANTICORPO | SENSIBILIDADE (%) | ESPECIFICIDADE (%) |
|-----------|-------------------|--------------------|
| Anti-CCP  | 60-80             | 98                 |
| FR-total  | 32-83             | 86-87              |
| Anti-Sa   | 22-40             | 85-100             |
| AKA       | 27-47             | 84-94              |
| APF       | 29-79             | 89-98              |
| Anti-BiP  | 64                | 93                 |

FONTE: MARCELETTI e NAKAMURA, 2003.

NOTA: anti Sa: anticorpo anti vimentina citrulinada; Anti-BiP: anticorpo anti proteína de ligação da Ig.

Segundo SCHELLEKENS (2000), e outros autores posteriormente, os anticorpos anti CCP apresentam alta especificidade para AR e têm aplicabilidade diagnóstica que supera o FR. Cerca de 80% dos pacientes FR positivos possuem anticorpos anti CCP, com especificidade desse último chegando a 95% para AR. Esses têm se mostrado especialmente úteis no diagnóstico de pacientes com artrite com menos de um ano de evolução, para que se antecipe o tratamento a fins de prevenir o desenvolvimento de danos e impotência funcional (VAN BOEKEL *et al*, 2002; ZENDMAN e VAN VENROOIJ, 2006).

De acordo com LEE e SCHUR (2003) têm-se lacunas nas pesquisas científicas em termos de definição de gravidade e desfecho de doença em AR. Segundo os autores, o preenchimento dessas pode ter sido iniciado através da pesquisa de anti CCP. Em análises por regressão múltipla, os anticorpos anti CCP demonstraram para doença reumatóide erosiva e persistente especificidade de 91% entre doentes com diferentes doenças articulares, sendo que 85% dos doentes com anti CCP positivo tinham FR positivo também (VOSSENAR *et al*, 2004).

NIELEN *et al* (2004) demonstraram que aproximadamente metade dos pacientes com AR era positivo para FR IgM ou anti CCP em média de 4,5 anos antecedendo o

desenvolvimento de doença. O risco de desenvolver AR foi superior em 5 anos nos pacientes anti CCP positivos em relação aos doentes com FR IgM positivo isoladamente.

GARCÍA-BERROCAL *et al* (2005) evidenciaram que, pela alta especificidade do anti CCP, ocorrem menos falso-positivos para FR IgM, alcançando 85% de positividade associada a clínica nesses doentes.

Alguns estudos demonstram a presença de proteínas citrulinadas em sinóvia de pacientes sem AR, indicando que esses antígenos não são específicos da sinóvia de pacientes com AR. Biópsia sinovial evidenciou a presença dessas proteínas de modo semelhante na AR e em outras doenças articulares (VOSSENAR *et al*, 2004).

Um estudo retrospectivo evidenciou diferenças entre infiltrados sinoviais de pacientes anti CCP positivos e negativos. Este demonstrou que pacientes anti CCP positivos têm maior evidência de infiltrado inflamatório linfocitário, enquanto os anti CCP negativos demonstram maior índice de fibrose sinovial (VAN OOSTERHOUT *et al*, 2008).

De acordo com NIETO-COLONIA *et al* (2008), os anticorpos anti CCP não parecem estar associados à progressão desfavorável da doença reumatóide em pacientes que já tenham o diagnóstico bem estabelecido de AR, ou seja, doença de longa duração. Os autores avaliaram durante 9 anos o caráter evolutivo da doença. A média de tempo de doença destes pacientes foi de 8,9 anos, com doentes chegando a 25 anos de diagnóstico de AR. Concluiu-se que neste intervalo de 9 anos os pacientes apresentaram deterioração clínica, funcional e radiológica, que não se relacionou com a positividade para anti CCP mesmo quando fora positivo na análise inicial.

Diversas doenças reumatológicas são semelhantes clinicamente e foram avaliadas quanto à positividade para anti CCP. Na TABELA 5 se visualiza a positividade aos anticorpos anti CCP e a outros auto-anticorpos em algumas doenças reumatológicas.

TABELA 5 – POSITIVIDADE PARA AUTO-ANTICORPOS EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

| AUTOR/ANO                             | ENFERMIDADE                 | ANTICORP<br>O | RESULTADOS<br>(%) |
|---------------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------|
| SALVADOR <i>et al</i> , 2003          | Reumatismo Palindrômico     | Anti CCP      | 66,3              |
|                                       |                             | AKA           | 33,3              |
| KASAPÇOPUR <i>et al</i> , 2004        | Artrite Crônica da Infância | Anti CCP      | 2                 |
| KWOK <i>et al</i> , 2005              | Artrite Crônica da Infância | Anti CCP      | 10,2              |
| BRÜNNER <i>et al</i> , 2006           | Artrite Crônica da Infância | Anti CCP      | 6,9               |
| SYED <i>et al</i> , 2008              | Artrite Crônica da Infância | Anti CCP      | 2-77<br>(revisão) |
| VANDER CRUYSEN <i>et al</i> ,<br>2005 | Artrite Psoriática          | Anti CCP      | 7,8               |
| KORENDOWYCH <i>et al</i> , 2005       | Artrite Psoriática          | Anti CCP      | 5,6               |
|                                       |                             | FR            | 8,7               |
| INANC <i>et al</i> , 2006             | Artrite Psoriática          | Anti CCP      | 12,5              |
|                                       |                             | FR            | 33                |
| ALENIUS <i>et al</i> , 2006           | Artrite Psoriática          | Anti CCP      | 7                 |
| CECCATO <i>et al</i> , 2005           | Polimialgia Reumática       | Anti CCP      | 0                 |
| INGEGNOLI <i>et al</i> , 2007         | Esclerose Sistêmica         | Anti CCP      | 10,6              |
| GOTTENBERG <i>et al</i> , 2005        | Síndrome de Sjögren         | Anti CCP      | 7,5               |
|                                       |                             | AKA           | 5,2               |
|                                       |                             | FR            | 59                |
| TOBÓN <i>et al</i> , 2005             | Síndrome de Sjögren         | Anti CCP      | 9                 |
| KUO <i>ET al</i> , 2008               | Gota associada à            | Anti CCP      | 12,5              |
|                                       | Artrite Reumatóide          | FR            | 80,6              |

Outras doenças não reumatológicas, por sua vez, também podem apresentar anticorpos anti CCP. A positividade para anti CCP em enfermidades que tenham fenômenos auto-imunes descritos pode chegar a 93%, conforme o observado em Hepatite Auto-imune tipo 1 (VANNINI *et al*, 2007). Na TABELA 6 estão demonstrados alguns destes estudos.

Em controles hígidos, foi descrita positividade de 1,5% para anti CCP1 e 0,4% para anti CCP2 (AVOUAC *et al*, 2006).

TABELA 6 – POSITIVIDADE DO ANTI CCP E FR EM DOENÇAS COM FENÔMENOS AUTO- IMUNES E NÃO REUMATOLÓGICAS

| AUTOR                         | ENFERMIDADE                | ANTICORPO | RESULTADOS (%) |
|-------------------------------|----------------------------|-----------|----------------|
| NISHIHARA <i>et al</i> , 2007 | Síndrome de Down           | Anti CCP  | 47,7-57,1      |
|                               |                            | FR        | 48,8           |
| VANNINI <i>et al</i> , 2007   | Hepatite Auto-imune tipo I | Anti CCP  | 50-93          |
| AIGNER <i>et al</i> , 2007    | Hemocromatose Hereditária  | Anti CCP  | 1,1            |
| SANTIAGO <i>et al</i> , 2008  | Cirrose Biliar Primária    | Anti CCP  | 3,7-6,2        |

### 3.8 FR E ANTI CCP EM DOENÇAS INFECCIOSAS

As doenças infecciosas com freqüência causam dor, impotência funcional de membros, artrite, entesite, lombalgia e lesões de pele que se assemelham ao observado em outras enfermidades, inclusive na AR. O uso da pesquisa de biomarcadores que associem alta sensibilidade à maior especificidade se deve a dificuldade diagnóstica frente a sinais e sintomas clínicos que são comuns a diferentes doenças.

Diversos estudos em doenças infecciosas evidenciam positividade para FR. Existe, no entanto, dificuldade de extrapolação destes resultados para diferentes populações. Isso se relaciona ao fato de que esses resultados não são padronizados quanto aos métodos de pesquisa, às amostras ou outras variáveis, dificultando interpretações por não serem uniformizadas (NEWKIRK, 2003).

A positividade para FR pode ou não ser concomitante com o desenvolvimento da inflamação articular. A Artrite Reativa, que ocorre em indivíduos suscetíveis, HLA-B27 positivos, decorrente de infecção bacteriana, é usualmente FR negativa. As doenças de origem neoplásica, degenerativa e infecciosa que têm evolução mais prolongada e comportamento mais insidioso costumam demonstrar FR positivo com maior frequência (CERNY *et al*, 1985; NEWKIRK, 2003).

Um estudo de revisão (França) ressaltou as diferentes manifestações clínicas do sistema osteo-articular comuns a doentes com vírus da hepatite C (VHC) sem doença reumatológica associada, descrevendo positividade para FR próxima a 80% (LORMEAU *et al*, 2006).

Na TABELA 7 se observa as diferentes positivities ao FR em algumas doenças infecciosas.

TABELA 7 – POSITIVIDADE DO FR EM DOENÇAS INFECCIOSAS

| DOENÇA                               | FR POSITIVO (%) |
|--------------------------------------|-----------------|
| <b>BACTERIANAS</b>                   |                 |
| Endocardite Bacteriana               | 40              |
| Tuberculose                          | 15              |
| Hanseníase                           | 5-58            |
| Sífilis                              | 8-37            |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>          | 15              |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>         | 15              |
| Borreliose                           | 10              |
| <b>VIRAIS</b>                        |                 |
| Hepatites (A, B, C)                  | 25              |
| Epstein-Barr virus / citomegalovirus | 20              |
| Coxsackie B                          | 15              |
| Herpes virus                         | 10-15           |
| Dengue                               | 10              |
| HIV                                  | 10-20           |
| Sarampo                              | 8-15            |
| Parvovirus B19                       | 10              |
| Rubéola                              | 15              |

| DOENÇA       | FR POSITIVO (%) |
|--------------|-----------------|
| PARASITÁRIAS |                 |
| Chagas       | 15–25           |
| Malaria      | 15–18           |
| Oncocercose  | 10              |
| Toxoplasmose | 10–12           |

FONTES: SHMERLING e DELBANCO, 1991; NEWKIRK, 2003; SMOLEN e STEINER, 2003; DÖRNER, 2004.

Em pacientes com doenças infecciosas os anticorpos anti CCP também têm sido investigados, devido à ocorrência de manifestações reumatológicas que se assemelham à AR. Na TABELA 8 tem-se a positividade de FR e anti CCP detectados nessas doenças por diferentes autores.

TABELA 8 – POSITIVIDADE DO ANTI CCP E DO FR EM DOENÇAS INFECCIOSAS

| AUTOR                              | ENFERMIDADE                               | ANTICORPO | RESULTADOS (%) |
|------------------------------------|---|-----------|----------------|
| WENER <i>et al</i> , 2004          | Hepatopatia por VHC e<br>Crioglobulinemia | Anti CCP  | 0              |
|                                    |   | FR        | 76             |
| SÈNE <i>et al</i> , 2006           | Hepatopatia por VHC                       | Anti CCP  | 5,7            |
|                                    |   | FR        | 33             |
| LIU <i>et al</i> , 2008            | Hepatopatia por VHC                       | Anti CCP  | 8,8            |
| KOGA <i>et al</i> , 2008           | Hepatopatia por VHC                       | Anti CCP  | 0              |
| LEE <i>et al</i> , 2007            | Hepatopatia por VHB                       | Anti CCP  | 0,6            |
|                                    |   | FR        | 42,7           |
| ELKAYAM <i>et al</i> , 2006        | Tuberculose                               | Anti CCP  | 32             |
|                                    |   | FR        | 62             |
| ATTA <i>ET al</i> , 2007           | Leishmaniose Visceral                     | Anti CCP  | 30             |
|                                    |   | FR        | 90             |
| GUEDES-BARBOSA <i>et al</i> , 2008 | Hanseníase                                | Anti CCP  | 3,1            |

NOTA: VHC: “vírus da hepatite C”; VHB: “vírus da hepatite B”

Tanto a fisiopatogenia da hepatopatia crônica por VHB quanto por VHC demonstram semelhanças com a da AR, o que origina freqüentemente manifestações clínicas osteo-articulares. Esses mecanismos imunes são comuns a outras infecções por vírus. A fisiopatologia da reação à infecção por VHB e VHC envolve os linfócitos CD8 e CD4, que fazem lise viral através da ação do IFN- $\gamma$  e do TNF- $\alpha$ . Esses podem ser diferenciados em perfil Th1 e Th2, onde os Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-10 e ativam linfócitos B que, apesar de não terem ação intracelular induzem a formação de diversos anticorpos, não somente dirigidos às partículas virais (LIANG *et al*, 2000). Em razão disto, vários estudos têm investigado a associação de FR e anti CCP em pacientes infectados por VHB e VHC.

Em estudo que envolveu pacientes norte-americanos com infecção crônica por VHC não se evidenciou, com ou sem crioglobulinemia, positividade significativa para anti CCP ou concomitância de positividade para CCP e FR. Os doentes com crioglobulinemia tiveram FR positivo em 76%, como esperado no contexto da fisiopatogenia dessa co-morbidade (WENER *et al*, 2004).

Por sua vez, SÈNE *et al* (2006) demonstraram positividade de 5,7% para anti CCP em pacientes com VHC da França que tinham artralgia, ou ausência de positividade nos pacientes sem artralgia ou Síndrome de Sjögren (SS).

Com o objetivo de demonstrar a positividade para anti CCP e FR em doentes VHC positivos com e sem manifestações reumatológicas, comparando-os com AR e controles, foi desenvolvido um estudo em Taiwan, no qual a superioridade de resultados positivos para anti CCP em pacientes com AR foi novamente evidenciada, ainda que a diferença entre as positivities dos pacientes VHC positivos com controles foi estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (LIU *et al*, 2008).

Outro grupo de pacientes do Japão com infecção por VHC (n=45), Cirrose Biliar Primária (CBP) (n=73) e Hepatite Auto Imune (HAI) (n=55), AR (n=48) e controles saudáveis (n=23) foram testados recentemente para FR e anti CCP2. Nenhum indivíduo com VHC foi positivo para anti CCP2, já uma positividade para anti CCP2 de 2,7% foi observada na CBP e de 10,5% na HAI (KOGA *et al*, 2008).



Recentemente LEE *et al* (2007) demonstraram na hepatopatia crônica por VHB da Coréia 42,7% de positividade para FR (isoformas IgA, IgG e IgM), e anti CCP fracamente positivo (0,6%).

Diversos mecanismos imunes estão envolvidos na patogenia da Tuberculose, infecção granulomatosa crônica também causada por *Mycobacterium*. A doença cursa com artralguas, mialgias, artrite imune, artrite séptica e entesites. A ação dos linfócitos CD4 Th1 promove doença mais branda e sem evidência de cavitações pulmonares, como na forma tuberculóide de Hanseníase (SCHLUGER, 2005). A ação dos linfócitos Th2 está relacionada à indução de anticorpos e processo inflamatório sistêmico. O perfil de citocinas relacionadas ao granuloma é o mesmo observado na inflamação articular da AR. Estudo realizado em pacientes de Israel com Tuberculose pulmonar ativa detectou FR em 62% e anti CCP em 32% dos casos. Apenas 4% dos pacientes com Tuberculose apresentavam artralguas e mialgias, no entanto não se observaram algumas manifestações clínicas consideradas típicas de AR, como rigidez matinal articular inflamatória e artrite simétrica. A positividade para os anticorpos teve relação com artralgia, tosse e febre prolongada (ELKAYAM *et al*, 2006).

Na Leishmaniose visceral, que é potencial causa de FR positivo, demonstrou-se 30% de positividade para anti CCP em pacientes da Bahia (ATTA *et al*, 2007). A doença causa com freqüência artralguas e restrição articular. Também na Leishmaniose, de forma semelhante ao observado em AR e Hanseníase, o padrão de citocinas Th1 promove uma doença mais restrita e menos grave, e o perfil Th2 está relacionado à doença mais extensa e com mais fenômenos de auto-imunidade (PISCOPO e AZOPARDI, 2007).

### 3.9 FATOR REUMATÓIDE E ANTI CCP NA HANSENÍASE

Semelhante a outras doenças infecciosas, a Hanseníase pode apresentar reatividade a diversos antígenos, levando à ativação policlonal de células B e à produção de diversos auto-anticorpos, incluindo o FR. Isso provavelmente se origina da complexidade da resposta imune observada na doença, onde diversas moléculas,

comuns a processos inflamatórios de diferentes origens estão envolvidas. Nessa resposta está bem demonstrado o papel do reconhecimento do BAAR pelas APC, ação de IL-12, dos linfócitos Th1 e Th2 e moléculas mediadoras do processo inflamatório (WALKER e LOCKWOOD, 2006).

A produção elevada de TNF $\alpha$ , que ocorre especialmente nos estados reacionais na Hanseníase, produz diversos sintomas clínicos, incluindo os do sistema osteoarticular. A participação do TNF $\alpha$  é bastante evidenciada em outras doenças do sistema músculo-esquelético e na AR, conforme já exposto, sendo comprovadamente um dos principais indutores dos danos estruturais e da evidência de sinais e sintomas clínicos da doença (FIRESTEIN, 2003).

Em Hanseníase podem ser observadas crioglobulinemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, hipocomplementenemia, testes falso-positivos para sífilis, látex para FR positivo, anemia microcítica hipocrômica relacionada à doença crônica e células do lupus eritematoso (células LE) positivas (THAPPA *et al*, 2002).

A enfermidade é causa de FR falso positivo, concomitante ou não com crioglobulinemia (MATHEWS e TRAUTMAN, 1965 apud THAPPA *et al*, 2002; YENS *et al*, 2003). Entretanto, a presença do FR na Hanseníase não é consensual. Ainda que diversos estudos tenham demonstrado positividade para FR em pacientes hansênicos (TABELA 4), nem todos que relataram manifestações osteo-articulares estiveram associados a FR positivo, a exemplo de RAWLINSON *et al* (1984), MILLER *et al* (1987), GIBSON *et al* (1994) e COSSERMELLI-MESSINA *et al* (1998).

A TABELA 9 compila alguns estudos sobre FR em Hanseníase, técnica de pesquisa e a positividade detectada.

TABELA 9 – POSITIVIDADE PARA FR EM PACIENTES COM HANSENÍASE

| AUTORES                                 | TÉCNICA PARA FR    | FORMA DE HANSENÍASE | POSITIVIDADE (%) |
|---|--------------------|---------------------|------------------|
| PECHTALAI <i>et al</i> (1973)           | latex/ waaler-rose | V                   | 3,4/13,8         |
|   |                    | T                   | 0/ 5,2           |
| RAWLINSON <i>et al</i> (1984)           | látex              | V                   | 27,5             |
|   |                    | T                   | 0                |
| SINGH e KAUR (1984)                     | não mencionado     | V                   | 4,3              |
|   |                    | D                   | 21,4             |
| MILLER <i>et al</i> (1987)              | não mencionado     | não especificado    | 0                |
| ATKIN <i>et al</i> (1987)               | waaler-rose        | não especificado    | 20               |
| ATKIN <i>et al</i> (1989)               | waaler-rose        | não especificado    | 51,5             |
| ATKIN <i>et al</i> (1990)               | waaler-rose        | V                   | 28,5             |
| RAPOPORT <i>et al</i> (1990)            | látex              | não especificado    | 2,4              |
| GARCIA- DE LA TORRE (1993)              | látex              | não especificado    | 16,6             |
| KIRSZTAJN <i>et al</i> (1994)           | ELISA FR IgM       | V                   | 30               |
|   |                    | T                   | 3,5              |
| GIBSON <i>et al</i> (1994)              | latex              | não especificado    | 0                |
| COSSERMELLI-MESSINA <i>et al</i> (1998) | latex/ waaler-rose | V                   | 6,8/8,6          |
|   |                    | D                   | 14,3/0           |
|   |                    | T                   | 0/0              |
|   |                    | I                   | 0/0              |
| DACAS <i>et al</i> (2000)               | nefelometria       | V                   | 35               |
|   |                    | T                   | 34,9             |
| YENS <i>et al</i> (2003)                | nefelometria       | não especificado    | 20               |

NOTA: Formas de Hanseníase: virchowiana (V), dimorfa (D), tuberculóide (T) e indeterminada (I).

Um estudo realizado em Curitiba e região Metropolitana, por DACAS *et al* (2000), avaliou a positividade do FR e ANA em pacientes com Hanseníase. O FR foi positivo em 35% dos pacientes e em 10% dos indivíduos controles ( $p < 0,0007$ ). O ANA foi positivo em 55,8% dos pacientes hansênicos e em 16,7% dos controles ( $p < 0,0001$ ).

Já os relatos de pesquisa de anti CCP em Hanseníase publicados em literatura são raros. No único encontrado foram avaliados pacientes paucibacilares e

multibacilares do Mato Grosso do Sul. O estudo, no entanto, não avaliou queixas do sistema músculo-esquelético. A positividade total para anti CCP3 foi de 3,1% (2/64) nos pacientes com forma multibacilar (GUEDES-BARBOSA *et al*, 2008).

Com o intuito de melhorar o atendimento dos indivíduos com Hanseníase, efetuado principalmente por clínicos e dermatologistas, na avaliação de queixas de dores e incapacitação não se deve subestimar os sintomas e excluir diagnósticos precipitadamente. A conduta direcionada destes casos, a partir de maior conhecimento clínico-laboratorial dessas manifestações poderá reduzir diagnósticos imprecisos e evitar atrasos prejudiciais de tratamento. Biomarcadores como o FR e anti CCP por serem importantes ferramentas diagnósticas na AR devem complementar a investigação nos pacientes com queixas do sistema ósteo-articular.

O presente estudo, portanto, teve o objetivo de demonstrar em Hanseníase a relação da avaliação clínica direcionada a queixas ósteo-articulares com a pesquisa laboratorial de biomarcadores associados, agregando conhecimento científico na área e contribuindo para o manejo clínico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi submetido à avaliação dos Comitês de Ética em Pesquisa do HC-UFPR e do Centro Regional de Especialidades (CRE) Metropolitano de Curitiba, conforme os padrões das normas éticas vigentes para estudos clínicos. A elaboração do Termo de Consentimento Informado (APÊNDICE 1) ocorreu com a devida orientação e complementos efetuados por estes Comitês. Todos os doentes consentiram suas participações por escrito nestes termos, e tiveram os objetivos e riscos do estudo explanados. Os resultados laboratoriais obtidos foram explicados posteriormente e anexados em prontuários. Quando se demonstrou necessária maior investigação ou acompanhamento por reumatologista, os doentes foram encaminhados para o Ambulatório “Reumato-Novos” do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

### 4.1 CASUÍSTICA

O estudo foi efetuado em pacientes portadores de todas as formas clínicas de Hanseníase em acompanhamento nos centros médicos especializados nesta enfermidade da cidade de Curitiba e região metropolitana.

Todos os doentes apresentavam diagnóstico comprovado em prontuário e foram aleatoriamente convidados a participar do estudo quando chegavam para suas consultas nesses centros especializados de hansenologia.

A amostra total foi de 89 pacientes que consultaram entre agosto e novembro de 2005 (sexo masculino e feminino) nos principais centros de hansenologia de Curitiba (Centro Regional Metropolitano de Curitiba e do HC-UFPR).

Dentre os 89 pacientes analisados, 60 (67,4%) pacientes foram diagnosticados com a forma virchowiana, 21 (23,6%) com a forma dimorfa, 2 (2,2%) com a forma indeterminada e 6 (6,7%) com a forma tuberculóide da doença.

## 4.2 INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS

### 4.2.1 Operacionalização dos conceitos e variáveis

Por meio da revisão de literatura foram selecionadas as variáveis clínico-laboratoriais relacionadas à enfermidade de base e as manifestações reumatológicas. As variáveis clínicas pesquisadas incluíram reação tipo I e ENH, atividade de doença, neuropatia, artralgia, artrite, rigidez matinal inflamatória, lombalgias mecânica ou inflamatória (GIBSON *et al*, 1994; COSSERMELLI-MESSINA *et al*, 1998; DACRE e WORRAL, 2006).

As variáveis “história de reação tipo I”, “ENH”, “neuropatia” e “atividade de doença” são consideradas específicas da enfermidade de base. A variável “atividade de doença” foi entendida como estar em vigência de tratamento para Hanseníase com poliquimioterapia e/ou ter baciloscopia atual positiva.

As variáveis “artralgia”, “artrite”, “rigidez matinal inflamatória”, “lombalgias mecânica ou inflamatória” estão relacionadas às manifestações reumatológicas e poderiam relacionar-se com maior probabilidade com os biomarcadores avaliados no presente estudo. A “artralgia” era considerada no relato de dor articular sem processo inflamatório evidenciado. A variável “artrite”, que é a evidência de inflamação articular, foi avaliada durante a coleta dos dados na entrevista da seguinte forma: monoartrite (uma articulação comprometida), oligoartrite (até 4 articulações comprometidas) e poliartrite (cinco ou mais articulações comprometidas). A “rigidez matinal inflamatória” foi considerada na entrevista se o paciente relatasse queixa ósteo-articular ao acordar pela manhã com duração de ao menos 1 hora. A variável “lombalgia mecânica ou inflamatória” foi diferenciada quando os pacientes eram indagados da periodicidade de sua lombalgia, se mais presente após atividades usuais ou se o paciente a referisse relacionada com repouso prolongado (COSSERMELLI-MESSINA *et al*, 1998; GIBSON *et al*, 2004; DACRE e WORRAL, 2006).

As variáveis laboratoriais incluídas foram os biomarcadores Fator Reumatóide (IgA, IgM e IgG) e anticorpos anti CCP de segunda e terceira geração (NEWKIRK, 2003; GARCÍA-BERROCAL, 2005).

#### 4.2.2 Elaboração do instrumento de coleta de dados

A partir das variáveis clínicas e laboratoriais definidas foi realizada a compilação dos dados em ficha padrão. No APÊNDICE 2 pode-se visualizar esse instrumento.

Os pacientes (n=97) foram submetidos à anamnese por ocasião da coleta de sangue e também tiveram os dados pertinentes avaliados em seus prontuários.

#### 4.2.3 Coleta das amostras de sangue

Foram coletadas amostras de 10 ml de sangue após a consulta, a partir de venopunção de região de antebraço com utilização de material descartável e adequadas normas de biossegurança. O sangue coletado foi distribuído em tubos sem anticoagulante e com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), encaminhados ao laboratório, sendo então centrifugados, separados o plasma e o soro e estocados a temperatura de cerca de - 80° C até uso.

#### 4.2.4 Análise laboratorial

Por tratar-se de um estudo de colaboração entre o Laboratório de Imunopatologia do HC/UFPR e o Laboratório INOVA *Diagnostics Incorporated* de San Diego, nos Estados Unidos, todos os testes de ELISA para FR (IgA, IgM, e IgG) e para anti CCP2 e anti CCP3 foram efetuados no laboratório dos EUA em dezembro de 2005.

As amostras de soro de todos os pacientes foram separadas em alíquotas de 1ml em frascos Eppendorf, acondicionadas em recipiente adequado e em gelo seco e encaminhadas pessoalmente ao Laboratório INOVA *Diagnostics Incorporated* em San Diego.

Os sistemas comerciais utilizados para a detecção do FR incluíram o kit QUANTA LITE™ RF Ig INOVA *Diagnostics Incorporated*, San Diego USA e para anti CCP empregou-se os kits QUANTA LITE™ CCP Ig INOVA *Diagnostics Incorporated*, San Diego USA, conforme os protocolos descritos pelo Laboratório.

Os métodos ELISA para FR utilizados têm a vantagem de detectar IgA, IgG e IgM simultaneamente.

O princípio do método QUANTA Lite™ RF Ig se baseia num teste ELISA de fase sólida concebido para detectar FR. Os micros poços são revestidos com IgG de coelho. Os controles pré-diluídos e as amostras testes são adicionados aos diferentes poços, permitindo que anticorpos FR Ig presentes se liguem ao antígeno imobilizado. Anticorpos não ligados são removidos por lavagem. Posteriormente adiciona-se um conjugado anti-humano HRP Ig. Depois da segunda lavagem para retirar o excesso de conjugado, adiciona-se o substrato cromógeno TMB, medindo-se a intensidade da cor desenvolvida, através de espectrometria, e comparando-se com curva padrão.

A interpretação dos resultados do teste ELISA FR é em “positivo” (maior ou igual a 6 Unidades) e “negativo” (menor ou igual a 6 Unidades).

O método QUANTA Lite™ CCP IgG ELISA utiliza como antígeno um peptídeo sintético cíclico citrulinado que apresenta alta sensibilidade e especificidade elevada na detecção de autoanticorpos na AR. Os micros poços são revestidos com tais peptídios sintéticos, posteriormente os controles pré-diluídos e as amostras testes são adicionados aos diferentes poços, permitindo que anticorpos presentes se liguem ao antígeno imobilizado. Anticorpos não ligados são removidos por lavagem. Posteriormente adiciona-se um conjugado anti-humano HRP IgG. Depois da segunda lavagem para retirar o excesso de conjugado, adiciona-se o substrato cromógeno TMB, medindo-se então a intensidade da cor desenvolvida através de espectrometria e comparando-se com curva padrão.

Os resultados do teste ELISA CCP são considerados como “negativo” (menor a 20 Unidades), “fracamente positivo” (de 20 a 39 Unidades), “moderadamente positivo” (de 40 a 59 Unidades) e “fortemente positivo” (maior ou igual a 60 Unidades).



### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A organização dos dados obtidos foi elaborada em planilha do programa Microsoft Excel 2003, subdivididas as variáveis clínico-laboratoriais dentre os quatro subtipos de Hanseníase.

Para diferenças entre valores encontrados e esperados foi utilizado o Teste exato de Fisher bicaudal.

Para cada tipo de manifestação clínico-laboratorial observada, foram comparadas as formas de Hanseníase. Inicialmente foi efetuada a análise univariada através do teste exato de Fisher bicaudal e razão de chances, sendo posteriormente utilizado modelos de Regressão Logística (RL) para análise multivariada. Para cada uma das manifestações clínico-laboratoriais, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de presença da manifestação é igual para as formas de Hanseníase, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes.

Para análise das manifestações reumatológicas quanto à positividade para os biomarcadores, também se utilizou o Teste exato de Fisher bicaudal, onde se testou a hipótese nula de que a probabilidade de presença da manifestação clínica é igual independente da positividade para cada biomarcador, versus a hipótese alternativa da presença da manifestação clínica associada ao biomarcador também positivo. Posteriormente foram efetuados modelos de RL para análise das manifestações e formas clínicas quanto a variáveis clínicas e laboratoriais selecionadas.

Toda a análise estatística foi realizada com os programas *EPI Info* versão 2002 e *Med Calc* versão 9.5.2.0. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES

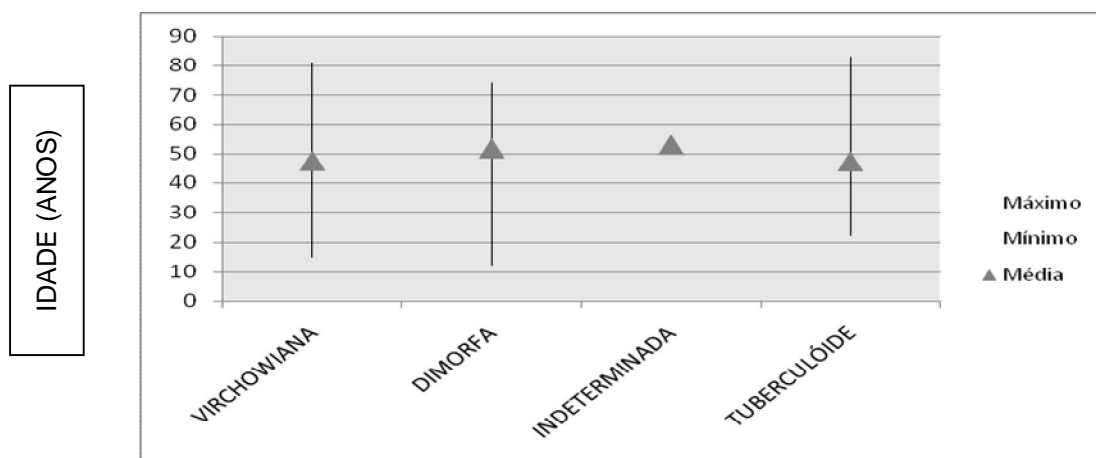
Na TABELA 10 e na FIGURA 13 pode-se visualizar a distribuição entre as diferentes formas de Hanseníase (virchowiana, dimorfa, indeterminada e tuberculóide) e as faixas etárias em cada grupo (n=89). Os pacientes da amostra foram subdivididos pelas formas conforme a classificação de prontuário e avaliação clínica.

A média de idade do total dos quatro grupos de pacientes foi de 48,8 anos (47,5 anos para forma virchowiana, 51,7 anos para forma dimorfa, 53 anos para forma indeterminada e 47,3 anos para forma tuberculóide, respectivamente)(TABELA 10 e FIGURA 13).

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR FORMAS CLÍNICAS E FAIXA ETÁRIA (ANOS)

| FORMAS        | N  | IDADES |         |        |        | Desvio Padrão |
|---------------|----|--------|---------|--------|--------|---------------|
|               |    | Média  | Mediana | Mínimo | Máximo |               |
| Virchowiana   | 60 | 47,5   | 46,5    | 15     | 81     | 14,8          |
| Dimorfa       | 21 | 51,7   | 50      | 12     | 74     | 16,5          |
| Indeterminada | 2  | 53     | 53      | 53     | 53     | 0             |
| Tuberculóide  | 6  | 47,3   | 49      | 22     | 83     | 21,1          |
| TOTAL         | 89 | 48,6   | 48      | 12     | 83     | 15,4          |

FIGURA 13 – IDADE DOS PACIENTES COM HANSENÍASE POR FORMAS CLÍNICAS

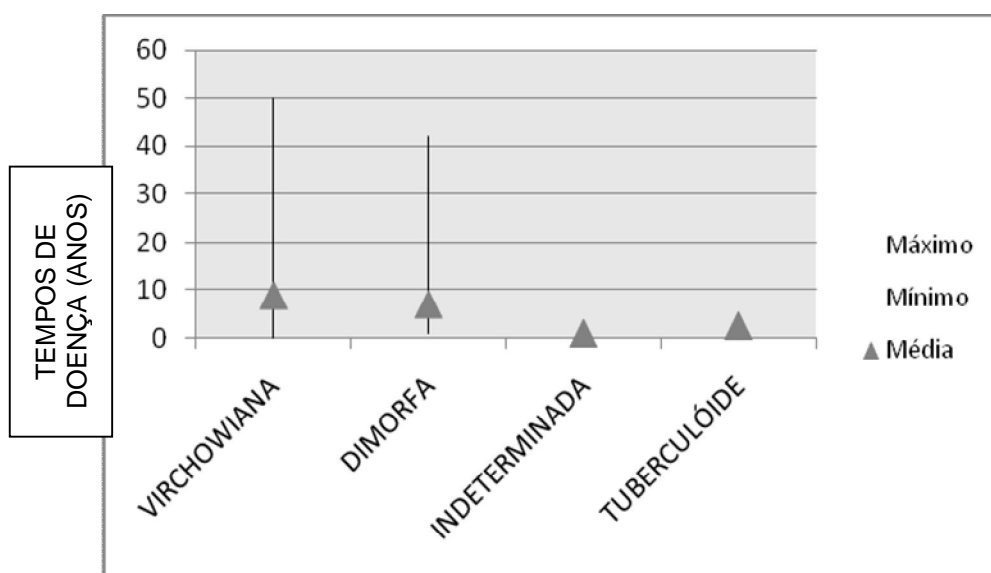


Na TABELA 11 e FIGURA 14 podem-se observar as médias de tempo de doença. Observa-se que, no total de pacientes, a média de tempo de doença é de 7,9 anos e que a mesma varia de 9 anos para a forma virchowiana, 7,1 anos para a forma dimorfa, 1 ano para a forma indeterminada e 2,6 anos para a forma tuberculóide. O tempo mínimo de doença observado para a forma virchowiana foi de 2 meses, para as formas dimorfa e indeterminada 1 ano e para a forma tuberculóide de 3 meses. O tempo máximo de doença observado para a forma virchowiana foi de 50 anos, para a formas dimorfa 42 anos, para a forma indeterminada 1 ano e para a forma tuberculóide 5 anos.

TABELA 11 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR TEMPO DE DURAÇÃO DE DOENÇA (ANOS)

| FORMAS        | n  | ANOS DE DOENÇA |         |        |        | Desvio Padrão |
|---------------|----|----------------|---------|--------|--------|---------------|
|               |    | Média          | Mediana | Mínimo | Máximo |               |
| Virchowiana   | 60 | 9              | 5,5     | 0,2    | 50     | 14,8          |
| Dimorfa       | 21 | 7,1            | 3       | 1      | 42     | 9,6           |
| Indeterminada | 2  | 1              | 1       | 1      | 1      | 0             |
| Tuberculóide  | 6  | 2,6            | 3       | 0,3    | 5      | 2             |
| TOTAL         | 89 | 7,9            | 5       | 0,2    | 50     | 9,6           |

FIGURA 14 – TEMPOS DE DOENÇA POR FORMA DE HANSENÍASE



Sabe-se que as pessoas que se contaminam provavelmente passarão por um período de alguns anos com o bacilo incubado e poderão apresentar uma única mácula, que evoluirá ou não para cura espontânea; e que este período de incubação pode variar de meses até trinta anos, apresentando média de tempo de quatro anos para desenvolvimento de Hanseníase tuberculóide e de dez anos para Hanseníase virchowiana (NOORDEEN, 1994; WHO, 2008). Em análise por RL, nos pacientes do presente estudo, a idade acima de 20 anos e tempo de doença menor de 20 anos demonstraram tendência a progressão para forma virchowiana ( $p=0,1731$  e  $0,1118$ ; respectivamente) quando comparados a FR e anti CCP.

Com relação ao sexo, a maioria dos indivíduos foi do sexo masculino (62/89; 69,7%;  $p=0,0013$ ). Na forma dimorfa a proporção de pacientes do sexo masculino ainda é maior (16/21; 76,2%;  $p=0,1119$ ), seguidos pelos pacientes virchowianos (44/60; 73,3%;  $p=0,0029$ ) e pelos pacientes da forma indeterminada (1/2; 50%;  $p=0,1573$ ). Por outro lado, a forma tuberculóide apresentou maior proporção de doentes do sexo feminino (5/6; 83,3%;  $p=0,8930$ ) (TABELA 12). Em 2005, de acordo com o Programa de Controle da Hanseníase do Paraná, a maioria de doentes Hansênicos era do sexo masculino (55,1%), sendo que 32,7% dos doentes eram da forma virchowiana e 64,7% multibacilares (SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008).

Assim como nos pacientes do presente estudo, a distribuição da doença entre os sexos varia em alguns países onde os homens são duplamente mais afetados que as mulheres (Filipinas, Havaí, Venezuela e em Camarões); ainda que em países da África (Uganda, Nigéria, Malauí, Burkina Faso e Zâmbia), e em alguns países da Ásia (Tailândia e Japão), a doença ocorra igualmente entre homens e mulheres (WHO, 2008).

Portanto, os dados obtidos, em relação à forma de Hanseníase e o sexo dos pacientes, estão de acordo com os descritos por SILVA SOBRINHO e MATHIAS, 2008 e os dados da OMS de 2008.

Em relação ao grupo étnico, 75/89 pacientes (84,3%) foram considerados como descendentes de europeus na entrevista ( $p<0,0001$ ); dados de acordo com a característica demográfica populacional de Curitiba e região metropolitana que

apresentou 79,1% de brancos em senso IBGE de 2001. Essa tendência foi observada igualmente em todas as formas clínicas da doença: forma indeterminada (2/2 pacientes; 100%), forma dimorfa (20/21 pacientes; 95,2%;  $p=0,1985$ ), virchowiana (49/60 pacientes; 81,7%;  $p=0,0002$ ) e tuberculóide (4/6 pacientes; 66,6%;  $p=0,9223$ )(TABELA 12).

TABELA 12 – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E GRUPO ÉTNICO

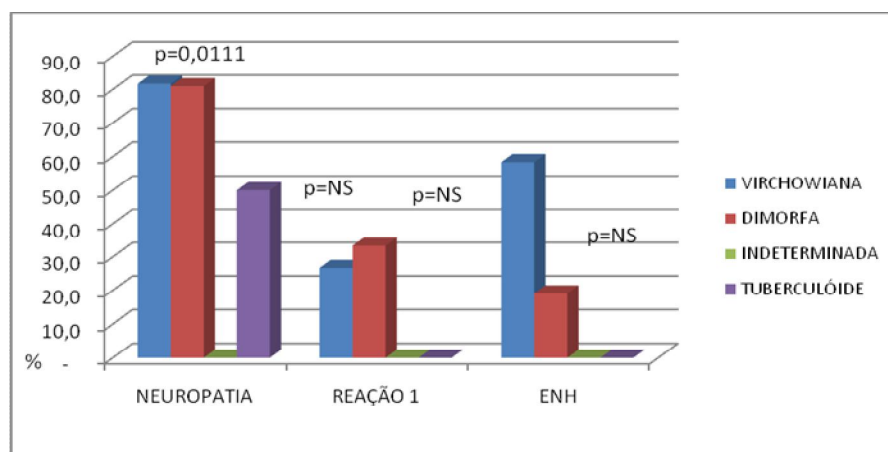
| FORMAS              | SEXO      |      |          |      | p      | GRUPO ÉTNICO |      |             |      | p       |
|---------------------|-----------|------|----------|------|--------|--------------|------|-------------|------|---------|
|                     | Masculino |      | Feminino |      |        | Europeu      |      | Não Europeu |      |         |
|                     | n         | %    | n        | %    |        | n            | %    | n           | %    |         |
| Virchowiana (n=60)  | 44        | 73,3 | 16       | 26,7 | 0,0029 | 49           | 81,6 | 11          | 18,3 | 0,0002  |
| Dimorfa (n=21)      | 16        | 76,2 | 5        | 23,8 | 0,1119 | 20           | 95,2 | 1           | 4,8  | 0,1985  |
| Tuberculóide (n=6)  | 1         | 16,7 | 5        | 83,3 | 0,8930 | 4            | 66,6 | 2           | 33,3 | 0,9223  |
| Indeterminada (n=9) | 1         | 50   | 1        | 50   | 0,1573 | 2            | 100  | 0           | 0    | 0,1114  |
| TOTAL (n=89)        | 62        | 69,7 | 27       | 30,3 | 0,0013 | 75           | 84,3 | 14          | 15,7 | <0,0001 |

NOTA: Comparação de proporções

## 5.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE EM ESTUDO

Na TABELA 13 e na FIGURA 15 são demonstradas as manifestações clínicas de Hanseníase obtidas através de entrevista ou dados de prontuário dos pacientes.

FIGURA 15 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE



NOTA: Teste exato de Fisher (bicaudal)

TABELA 13 – DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS PELAS FORMAS DE HANSENÍASE

| VARIÁVEL                        | TOTAL |      | VIRCHOWIANA |      | DIMORFA |      | INDETERMINADA |      | TUBERCULÓIDE |      | p (bicaudal) |
|---------------------------------|-------|------|-------------|------|---------|------|---------------|------|--------------|------|--------------|
|                                 | n     | %    | n           | %    | n       | %    | n             | %    | n            | %    |              |
|                                 | 89    | 100  | 60          | 67,4 | 21      | 23,6 | 2             | 2,2  | 6            | 6,7  |              |
| Neuropatia                      | 69    | 77,5 | 49          | 81,7 | 17      | 81,0 | 0             | 0,0  | 3            | 50,0 | 0,0111       |
| Reação tipo 1                   | 24    | 27,0 | 16          | 26,7 | 7       | 33,3 | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | 0,4404       |
| Eritema nodoso                  | 39    | 43,8 | 35          | 58,3 | 4       | 19,0 | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | 0,0830       |
| Doença ativa                    | 29    | 32,6 | 23          | 38,3 | 6       | 28,6 | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | 0,1256       |
| Rigidez matinal<br>inflamatória | 12    | 13,5 | 10          | 16,7 | 1       | 4,8  | 0             | 0,0  | 1            | 16,7 | 1,0000       |
| Artralgia                       | 32    | 36,0 | 24          | 40,0 | 6       | 28,6 | 0             | 0,0  | 2            | 33,3 | 0,1457       |
| Artrite                         | 33    | 37,1 | 24          | 40,0 | 5       | 23,8 | 1             | 50,0 | 3            | 50,0 | 0,4621       |
| Monoartrite                     | 3     | 3,4  | 3           | 5,0  | 0       | 0,0  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| Oligoartrite                    | 15    | 16,9 | 8           | 13,3 | 4       | 19,0 | 1             | 50,0 | 2            | 33,3 | 0,1289       |
| Poliartrite                     | 14    | 15,7 | 12          | 20,0 | 1       | 4,8  | 0             | 0,0  | 1            | 16,7 | 1,0000       |
| Lombalgia                       | 51    | 57,3 | 32          | 53,3 | 13      | 61,9 | 1             | 50,0 | 5            | 83,3 | 0,4582       |
| Lombalgia<br>mecânica           | 47    | 52,8 | 29          | 48,3 | 12      | 57,1 | 1             | 50,0 | 5            | 83,3 | 0,2726       |
| Lombalgia<br>inflamatória       | 4     | 4,5  | 3           | 5,0  | 1       | 4,8  | 0             | 0,0  | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| Sinais<br>inflamatórios         | 57    | 64,0 | 46          | 76,7 | 7       | 33,3 | 1             | 50,0 | 3            | 50,0 | 0,4510       |

NOTA: (1) Teste exato de Fisher (bicaudal) comparando as formas multibacilares com as paucibacilares  
 (2) Neuropatia: OR=7,33; IC 95%=1,58-34,11; p=0,0111 para formas multibacilares em relação a formas paucibacilares.  
 (3) Sinais inflamatórios= artrite, ENH e lombalgia inflamatória

### 5.2.1 Neuropatia

A neuropatia foi a característica clínica típica da enfermidade mais proeminente, sendo observada em 77,5% (69/89) dos pacientes.

Na forma virchowiana, a neuropatia acometeu 81,7% (49/60) dos indivíduos, seguida pelas formas dimorfa (17/21; 81%) e tuberculóide (3/6; 50%). Foi observada diferença significativa entre as formas multibacilares e paucibacilares quanto ao comprometimento por neuropatia (OR=7,33; IC 95%=1,58-34,11; p=0,0111) (TABELA 13 e FIGURA 15).

A neuropatia é conseqüência do dano neuronal crônico causado pela infecção pelo bacilo. O comprometimento clássico de nervos na forma virchowiana ocorre nos troncos neuronais periféricos e nos superficiais cutâneos, onde os túneis fibrosos próximos à pele que envolve alguns ramos superficiais inflamados costumam demonstrar espessamento e produzir os sintomas clínicos. Isso pode ser observado nos cotovelos (nervo ulnar), nos punhos (nervos radial cutâneo e mediano), pernas (nervo poplíteo lateral) e tornozelos (nervo tibial posterior). A alteração sensorial em “bota e luva”, especialmente nos pacientes da forma virchowiana, é conseqüência tardia desses eventos. Na forma tuberculóide, a infiltração de ramos neuronais menores pode produzir anestesia e anidrose periférica à lesão de pele (ARAÚJO, 2003), não sendo comumente descrita neuropatia nos doentes com forma indeterminada.

A importância da neuropatia no contexto de manifestações músculo-esqueléticas se deve à evidência de que a atrofia muscular, notadamente na musculatura interóssea de mãos e pés, é relacionada ao envolvimento neuronal local e que o desenvolvimento das articulações neuropáticas de Charcot, processo considerado destrutivo da articulação, é devido à evolução dos danos da neuropatia crônica (KLIOZE e RAMOS-CLARO, 2000).

Na casuística estudada, não foi efetuada a diferenciação dos locais de neuropatia, nem dos ramos comprometidos considerando que o objetivo principal era de avaliar as manifestações clínicas reumatológicas. É importante ressaltar que pacientes com danos neuropáticos articulares não foram considerados com referência à “artrite”, mas puderam referir “artralgia” nos locais onde a neuropatia fora evidenciada durante a anamnese.

### 5.2.2 Atividade de doença

A avaliação da atividade de doença, que consistiu em estar na vigência de tratamento com PQT ou em ter baciloscopia positiva, demonstrou que 32,6% dos pacientes (29/89) estavam com doença em atividade. Com relação às formas clínicas, 38,3% (23/60) dos pacientes com a forma virchowiana estavam com doença ativa e

28,6% (6/21) dos pacientes com a forma dimorfa também estavam (TABELA 13). Não foi observada diferença significativa quanto à atividade de doença entre as formas ou relação com positividade aos biomarcadores.

O total de pacientes com baciloscopia positiva dentre as formas clínicas estudadas foi de 31,5% (28/89), no entanto não foi demonstrada associação significativa da baciloscopia positiva com as manifestações clínicas e biomarcadores avaliados.

### 5.2.3 Estados reacionais

As reações cutâneas tipo 1 (reação reversa) e ENH são episódios agudos de inflamação que ocorrem no decorrer da doença (ARAÚJO, 2003).

Observou-se maior positividade de história de reação do tipo 1 no grupo de pacientes com a forma dimorfa (7/21; 33,3%), seguido pelos pacientes com a forma virchowiana (16/60; 26,6%) (TABELA 13 e FIGURA 15). A reação tipo 1 tem classicamente maior associação com a forma dimorfa, sendo causada por espontâneos aumentos de reatividade das células T, infiltração de linfócitos CD4, elevados níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  nas lesões de pele e nervos, resultando clinicamente em dor intensa e edema (BRITTON e LOCKWOOD, 2004). Os resultados do presente estudo confirmaram tal associação, embora não se tenha detectado diferença significativa para o achado de reação do tipo 1 entre as diferentes formas de Hanseníase.

Quando avaliada a presença de reação tipo 1 com biomarcadores, foi estabelecida associação significativa desse estado reacional com anti CCP positivo (5/7; 71,4%; OR=8,89; IC95%=1,59-49,70; p=0,0128) e anti CCP2 (4/6; 66,7%; OR=6,74; IC 95%=1,14-39,67; p= 0,0350), sendo tais achados pioneiros tanto em relação a Hanseníase quanto a esses biomarcadores, que são considerados específicos para AR.

O ENH apresentou maior positividade na forma virchowiana (35/60; 58,3%), como esperado, havendo tendência a associação significativa com as formas multibacilares (TABELA 13 e FIGURA 15). Fato observado também por RL, onde a



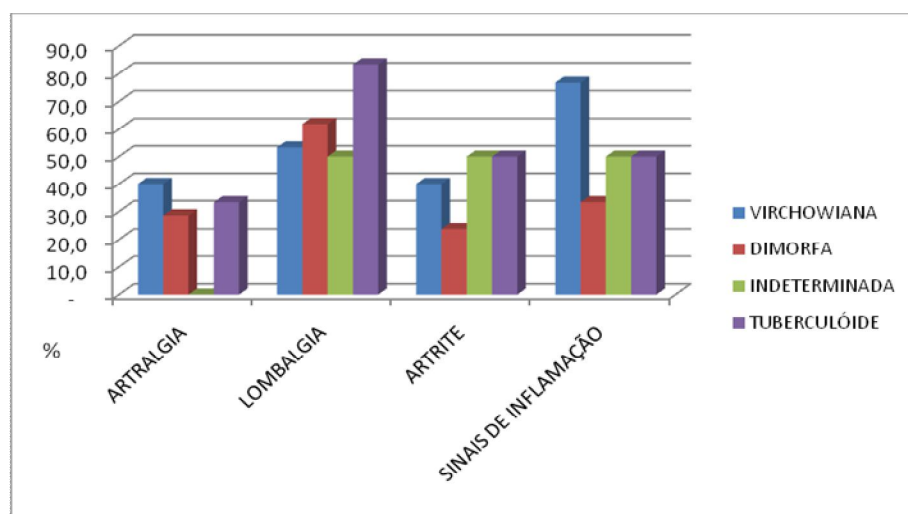
forma virchowiana mostrou-se como possível fator de risco para ENH quando comparada a FR e anti CCP (OR= 9,13; IC 95%= 2,71-30,74; p= 0,0003).

O ENH é uma resposta inflamatória à deposição de complexos imunes extravasculares que causa infiltração de neutrófilos e ativação do sistema do complemento em vários órgãos, descrito classicamente nos pacientes com as formas virchowiana e dimorfa (ARAÚJO, 2003), achado que se confirmou no presente estudo. Frequentemente as reações tipo 2 se associam a manifestações sistêmicas devido ao aumento de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  plasmáticos, e por consequência pode ocorrer febre, artrite, tendinite, tenossinovite, orquiepididimite, episclerite e iridociclite, linfadenite, nefrite, hepatite, entre outras (ARAÚJO, 2003; SARNO *et al*, 1991 apud BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

### 5.3 VARIÁVEIS REUMATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM HANSENÍASE EM ESTUDO

As manifestações clínicas reumatológicas da população em estudo estão demonstradas na TABELA 13 e na FIGURA 16.

FIGURA 16 – MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS DOS PACIENTES EM ESTUDO



NOTA: (1) Teste exato de Fisher bicaudal (p=NS)

(3) Sinais de inflamação= artrite, ENH e lombalgia inflamatória

### 5.3.1 Artralgia

A artralgia observada em 35,9% (32/89) dos pacientes. Quando se avaliou a presença de artralgia em relação às formas clínicas, se pode verificá-la em 55,3% (24/60) dos pacientes com a forma virchowiana, 28,6% (6/21) dos doentes com a forma dimorfa e em 33,3% dos pacientes da forma tuberculóide (2/6); não havendo diferença significativa entre as formas (TABELA 13 e FIGURA 16).

De acordo com GIBSON *et al* (1994), 60% dos pacientes com hansênicos admitidos nas Unidades de Emergência por estados reacionais apresentavam dores articulares (artralgias). Os autores observaram ainda que 75% dos pacientes com reação tipo 1 apresentavam artralgia antes ou durante a definição de sua enfermidade, e que 40% de pacientes com ENH na vigência de estado reacional referiam edema e piora da dor na articulação comprometida. No presente estudo, devido à aleatoriedade da amostra no momento da entrevista clínica, não houve relação direta com a presença de estado reacional por ocasião da coleta dos dados.

Não foi observada associação significativa na avaliação da presença de artralgia em relação aos biomarcadores em estudo.

### 5.3.2 Lombalgia

A lombalgia foi a manifestação reumatológica mais observada na amostra, ocorreu em 57,3% (51/89) dos doentes; sendo mais freqüente na forma tuberculóide (5/6; 83,3%), seguida pelas formas dimorfa (13/21; 61,9%), virchowiana (32/60; 53,3%) e indeterminada (1/2; 50%) (TABELA 13 e FIGURA 16). Quando através da história clínica se diferenciou os tipos de lombalgia, a do tipo mecânico foi a mais encontrada (47/89; 52,8%), em comparação com a presença de lombalgia inflamatória, que foi evidenciada em 4,5% (4/89) dos casos.

Dentre os doentes que referiam lombalgia mecânica, essa foi mais freqüente nas formas tuberculóide e dimorfa (5/6; 83,3% e 12/21; 57,1% respectivamente), seguidas pelas formas indeterminada (1/2; 50%) e virchowiana (29/60; 48,3%). Não foi

evidenciada diferença significativa para presença de lombalgia entre as formas clínicas. Dentre os 4 doentes que tinham história de lombalgia inflamatória, 3/4 (75%) eram da forma virchowiana, porém no total de doentes com essa forma de Hanseníase somente 3/60 (5%) apresentavam essa manifestação.

Nenhum doente com as formas indeterminada e tuberculóide referiu lombalgia inflamatória e não houve diferença significativa na sua frequência entre as formas clínicas.

A presença de “lombalgia inflamatória” foi verificada pelo questionamento quanto à dor na região lombar de duração prolongada e matutina. Não foram realizados exames radiológicos ou de medicina nuclear que pudessem verificar a presença de lesão na região sacro-ilíaca sem queixa clínica associada, pois o objetivo do presente estudo foi de analisar as manifestações clínicas através de anamnese e exame físico associando-se aos biomarcadores. COSSERMELLI-MESSINA *et al* (1998) relataram que além das clássicas descrições de comprometimento articular direto pelo bacilo (artrite séptica ou artrite infecciosa crônica), artropatia neuropática de Charcot e artrite reacional, pode ser observada em cintilografia óssea inflamação de articulações sacro-ilíacas (sacroiliíte) em Hanseníase, que se expressaria clinicamente por lombalgia inflamatória. Outros autores relatam que sacroiliítes e entesites, dentre outras manifestações músculo-esqueléticas, podem ser observadas em até 70% dos casos quando em estados reacionais (YENS *et al*, 2003).

Os resultados encontrados no presente estudo, em relação a lombalgias, podem se relacionar, portanto, a aleatoriedade na seleção dos pacientes, sendo essa independente da vigência de estado reacional no momento de inclusão e também a não execução de métodos complementares de imagem.

Quando se avaliou a presença dos biomarcadores em associação com lombalgia inflamatória não se observou associação significativa (TABELA 14).

### 5.3.3 Artrite e rigidez matinal inflamatória

A história de artrite foi avaliada com intuito primordial de associá-la com possíveis positivities para FR e anti CCP.

Observou-se história de artrite por anamnese em 37% (33/89) dos pacientes, sendo proporcionalmente mais observada nas formas classificadas como tuberculóide (3/6; 50%) e indeterminada (1/2; 50%) nos prontuários, que são as formas de Hanseníase onde não são observados classicamente fenômenos auto-imunes.

Na forma virchowiana foi observada em 40% (24/60) dos pacientes e na forma dimorfa em 23,8% (5/21) dos pacientes.

O tipo de artrite mais comumente observado foi a oligoartrite, em 15/89 (16,8%) casos, seguido pela poliartrite em 14/89 casos (15,7%) e pela monoartrite em 3/89 (3,4%) casos.

A oligoartrite se demonstrou mais freqüente na forma indeterminada (1/2; 50%) e na forma tuberculóide (2/6; 33,3%), seguidas pelas formas dimorfa (4/21; 19%) e virchowiana (8/60; 13,3%). A poliartrite foi mais freqüente na forma virchowiana (12/60; 20%) seguida pelas formas tuberculóide (1/6; 16,7%) e dimorfa (1/21; 4,8%). A monoartrite foi unicamente descrita pelos indivíduos com a forma virchowiana (3/60; 5%).

A artrite se mostrou presente tanto nas formas tuberculóide e indeterminada quanto nas formas mais relacionadas a estados reacionais, não havendo diferença significativa entre as formas de Hanseníase em relação à artrite (TABELA 13 e FIGURA 16).

A rigidez matinal articular inflamatória foi associada à artrite em 12/89 (13,5%) pacientes, sendo presente nas formas tuberculóide (1/6), e virchowiana (10/60) em mesma proporção (16,7%) e também na forma dimorfa (1/21; 4,8%), não havendo diferença significativa entre as formas (TABELA 13).

Estudos relatam que a principal manifestação clínica do sistema ósteo-articular é a artrite, que essa pode ser observada em até 70% dos casos de Hanseníase, independente da forma clínica. Os dados da literatura em relação à artrite não são

sempre concordantes pelo fato de haver diferentes métodos de pesquisa e dependência de diferentes variáveis. Segundo PAIRA e ROVERANO (1991), os pacientes com Hanseníase virchowiana podem apresentar em até 64% dos casos edema articular de mãos. Os autores referem que a artrite associada às formas virchowiana e dimorfa seria usualmente relacionada à deposição de imuno-complexos; já na forma tuberculóide a artrite estaria relacionada à resposta inflamatória ao bacilo (ALCOCER *et al*, 1979; MALAVIYA *et al*, 1985).

Manifestações de esqueleto apendicular, especialmente artrite em articulações distais e diartrodiais foram demonstradas em estudo realizado por ATKIN *et al* (1987). As formas virchowiana, dimorfa e tuberculóide reunidas nesse estudo apresentaram em 56,4% (31/55) dos casos poliartrite simétrica que não se associava a estados reacionais ou à rigidez matinal inflamatória.

Já em pacientes com Hanseníase do Paquistão que eram admitidos de urgência nos centros de atendimento evidenciou-se artrite relacionada à presença de reação do tipo 1 e ENH. Em seguimento por reumatologista evidenciou-se artrite em pacientes com reação tipo 1 ou ENH, sendo tal manifestação observada mais comumente em pequenas articulações, nos punhos e com simetria, semelhante com a apresentada em pacientes com AR. Além disso, foi visualizada osteopenia justa-articular, sinal radiológico típico dessa enfermidade (GIBSON *et al*, 1994). Nestes doentes a pesquisa direta do *M. leprae* no líquido sinovial foi de baixa sensibilidade, como demonstrado em outros estudos (KARAT *et al*, 1967; LELE *et al*, 1965 apud GIBSON *et al*, 1994).

Segundo YENS *et al* (2003) a poliartrite é reação clínica decorrente de ENH, com predomínio de células polimorfonucleares no líquido sinovial, expressa por intensa dor articular, rigidez matinal inflamatória, e incapacidade funcional; sinais e sintomas que tendem a remitir com tratamento farmacológico. Segundo os autores, os pacientes com Hanseníase também podem apresentar um quadro clínico de artrite insidiosa, não correspondente a reações de ENH, com deformidades articulares classicamente relacionadas à AR (deformidades em “pescoço de cisne”, dedos em batoeira e desvio ulnar do punho); mais observada nas pequenas articulações das mãos, pés e joelhos, com rigidez matinal inflamatória e erosões periarticulares em exames radiológicos

(CHAVLY-LEGASPI *et al*, 1985; PAIRA e ROVERANO, 1991; JACOBSON e KRAHENBUHL, 2001; GARCIA-DE LA TORRE, 2002 apud YENS *et al*, 2003).

Na Índia se demonstrou que a manifestação reumatológica mais comum é a artrite seguida por queixas clínicas de partes moles. Cerca de 70% dos doentes com Hanseníase nesse estudo apresentava alterações do sistema músculo-esquelético (VENGADAKRISHNAN *et al*, 2004).

No presente estudo se observou artrite em 37% dos casos, esse fato pode estar relacionado à inclusão aleatória dos pacientes, independente da atividade da doença ou de estarem na vigência de estado reacional. Além disso, pode ter havido um viés de memória dos pacientes em relação à ocorrência prévia de artrite. Nos pacientes que apresentavam artrite no momento da entrevista não foi efetuada artrocentese e análise de líquido sinovial para comprovação, porém, pelo tipo de comprometimento articular observado, o mecanismo auto-imune foi provavelmente o principal envolvido nessa manifestação.

Quando se avaliou a artrite em relação às variáveis laboratoriais, houve associação significativa com a positividade para FR IgA (7/33; 21,2%, OR=7,27; IC 95%= 1,41 - 37,50;  $p= 0,0177$ ) por análise univariada. Essa associação foi confirmada por dois modelos de RL. Quando avaliada artrite em relação à forma virchowiana de doença comparada à idade maior que 40 anos e FR IgA positivo, esse subtipo de FR demonstrou poder representar fator de risco para artrite (OR=5,80; IC 95%= 1,03 – 32,77;  $p= 0,0466$ ); também quando comparado com FR IgG e FR IgM, o FR IgA confirmou essa possibilidade (OR= 7,94; IC 95%= 1,38 – 45,70;  $p= 0,0202$ ). Quanto aos outros biomarcadores não foi evidenciada associação significativa (TABELA 14).

O relato da associação significativa do FR IgA com artrite em doentes com Hanseníase é pioneiro. Esses resultados sugerem que pacientes com Hanseníase, artrite e FR IgA podem apresentar predisposição ao desenvolvimento de AR ou de deformidades articulares graves, erosões ósseas e vasculites pela Hanseníase, pois o FR IgA quando positivo em AR se relaciona com predisposição à AR grave, à vasculite reumatóide e a alterações radiográficas precoces (GARCÍA-BERROCAL *et al*, 2005; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005).

TABELA 14 – ASSOCIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS  
INFLAMATÓRIAS COM BIOMARCADORES

|                           |   | FR<br>(n=37) | FR IgA<br>(n=9) | FR IgG<br>(n=17) | FR IgM<br>(n=29) | ANTI<br>CCP<br>(n=7) | ANTI<br>CCP2<br>(n=6) | ANTI<br>CCP3<br>(n=1) | FR+<br>ANTI CCP<br>(n=3) |
|---------------------------|---|--------------|-----------------|------------------|------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| ENH                       | n | 39           | 18              | 4                | 13               | 10                   | 0                     | 0                     | 0                        |
|                           | % | 43,8         | 46,2            | 10,3             | 33,3             | 25,6                 | 0,0                   | 0,0                   | 0,0                      |
|                           | p |              | 0,5174          | 1,0000           | 1,0000           | 0,0519               | 0,1484                | 0,1796                | 1,0000                   |
| Artrite                   | n | 33           | 18              | 7                | 12               | 10                   | 2                     | 1                     | 1                        |
|                           | % | 37,0         | 54,5            | 21,2             | 36,4             | 30,3                 | 6,1                   | 3,0                   | 3,0                      |
|                           | p |              | 0,0754          | 0,0177           | 0,6416           | 1,0000               | 1,0000                | 0,4060                | 0,3707                   |
| Monoartrite               | n | 3            | 1               | 1                | 0                | 0                    | 0                     | 0                     | 0                        |
|                           | % | 3,4          | 33,3            | 33,3             | 0,0              | 0,0                  | 0,0                   | 0,0                   | 0,0                      |
|                           | p |              | 1,0000          | 0,2765           | 1,0000           | 1,0000               | 1,0000                | 1,0000                | 1,0000                   |
| Oligoartrite              | n | 15           | 7               | 3                | 5                | 4                    | 1                     | 0                     | 1                        |
|                           | % | 16,8         | 46,7            | 20,0             | 33,3             | 26,7                 | 6,7                   | 0,0                   | 6,7                      |
|                           | p |              | 0,7758          | 0,1731           | 1,0000           | 0,4735               | 1,0000                | 0,5841                | 0,1685                   |
| Poliartrite               | n | 14           | 9               | 3                | 6                | 5                    | 1                     | 1                     | 0                        |
|                           | % | 15,7         | 64,3            | 21,4             | 42,9             | 35,7                 | 7,1                   | 7,1                   | 0,0                      |
|                           | p |              | 0,0788          | 0,1466           | 0,3713           | 0,1318               | 1,0000                | 1,0000                | 1,0000                   |
| Lombalgia<br>inflamatória | n | 4            | 2               | 0                | 1                | 1                    | 0                     | 0                     | 0                        |
|                           | % | 4,5          | 50,0            | 0,0              | 25,0             | 25,0                 | 0,0                   | 0,0                   | 0,0                      |
|                           | p |              | 1,0000          | 1,0000           | 1,0000           | 0,5786               | 1,0000                | 1,0000                | 1,0000                   |
| Sinais de<br>inflamação   | n | 57           | 28              | 8                | 21               | 14                   | 2                     | 1                     | 1                        |
|                           | % | 64,0         | 49,1            | 14,0             | 36,8             | 24,6                 | 3,5                   | 1,8                   | 1,8                      |
|                           | p |              | 0,0732          | 0,1484           | 0,3465           | 0,0975               | 0,093                 | 0,3638                | 1,0000                   |

NOTA: (1) FR IgA e artrite: 7/33 dos pacientes com artrite (21,2%), OR=7,27; IC 95%= 1,41 - 37,50; p= 0,0177  
(2) FR+ antiCCP

#### 5.4 FR E ANTI CCP NOS PACIENTES EM ESTUDO

Diante da semelhança da Hanseníase com outras enfermidades infecciosas e não infecciosas que causam poliartrites, especialmente a AR, esses pacientes

freqüentemente necessitam de outras avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas, que possam auxiliar no diagnóstico de enfermidades, que podem coexistir com a Hanseníase.

Contudo, é importante ressaltar que na Hanseníase também podem ocorrer provas laboratoriais falso-positivas; e se biomarcadores forem pesquisados aleatoriamente, sem relação com os dados clínicos, perde-se seu real valor.

No presente estudo, a entrevista clínica foi direcionada a queixas da doença de base, articulares e ósseas, e pretendeu-se associar a presença de FR e anti CCP com as diferentes manifestações clínicas que podem estar relacionadas com o diagnóstico de AR ou outras doenças reumatológicas inflamatórias.

Os resultados da avaliação laboratorial dos doentes em relação ao FR (IgG, IgM e IgA) e aos anticorpos anti CCP estão demonstrados na TABELA 15.

TABELA 15 - FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADES DO FR E ANTI CCP DENTRE AS FORMAS DE HANSENÍASE

|          | TOTAL |      | Virchowiana |      | Dimorfa |      | Indeterminada |     | Tuberculóide |      | p (bicaudal) |
|----------|-------|------|-------------|------|---------|------|---------------|-----|--------------|------|--------------|
|          | n     | %    | n           | %    | n       | %    | n             | %   | n            | %    |              |
|          | 89    | 100  | 60          | 67,4 | 21      | 23,6 | 2             | 2,2 | 6            | 6,7  |              |
| FR       | 37    | 41,6 | 28          | 46,7 | 6       | 28,6 | 0             | 0,0 | 1            | 16,7 | 0,1325       |
| FR IgA   | 9     | 10,1 | 8           | 13,3 | 1       | 4,8  | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| FR IgG   | 17    | 19,1 | 14          | 23,3 | 3       | 14,3 | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 0,3445       |
| FR IgM   | 29    | 32,6 | 21          | 35,0 | 7       | 33,3 | 0             | 0,0 | 1            | 16,7 | 0,4283       |
| AntiCCP  | 7     | 7,9  | 5           | 8,3  | 2       | 9,5  | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| AntiCCP2 | 6     | 6,7  | 4           | 6,7  | 2       | 9,5  | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| AntiCCP3 | 1     | 1,1  | 1           | 1,7  | 0       | 0,0  | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 1,0000       |
| FR+CCP   | 3     | 3,4  | 2           | 3,3  | 1       | 4,8  | 0             | 0,0 | 0            | 0,0  | 1,0000       |

NOTA: Teste exato de Fisher (bicaudal)

#### 5.4.1 FR

O FR foi observado em 41,6% de pacientes (37/89), especialmente nos grupos de doentes com a forma virchowiana (28/60; 46,7%) e com a forma dimorfa (6/21;



28,6%). A forma tuberculóide apresentou menor positividade (1/7; 16,7%), sendo o FR não observado nos pacientes com a forma indeterminada. Não foi observada diferença significativa entre as formas, no entanto, pode ser verificada tendência à diferenciação das formas polares de Hanseníase quanto à positividade para FR ( $p=0,1325$ ) (TABELA 15).

Nas figuras 17 e 18 se pode observar a distribuição do FR por idades e tempos de doença.

FIGURA 17 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES FR POSITIVOS POR INTERVALOS DE IDADE

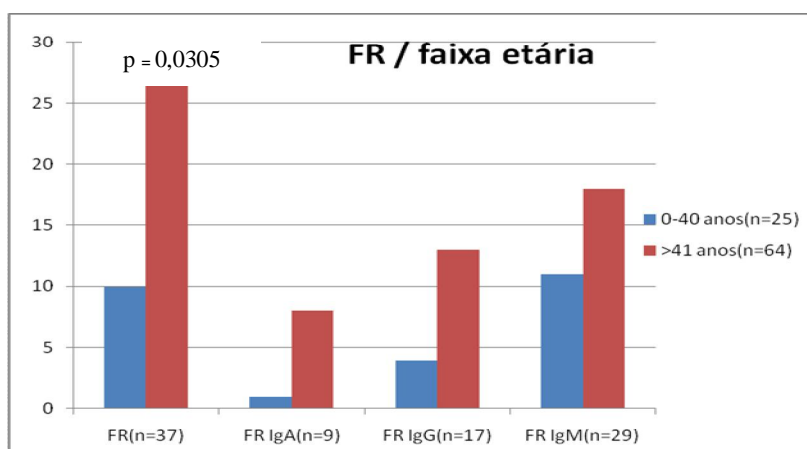
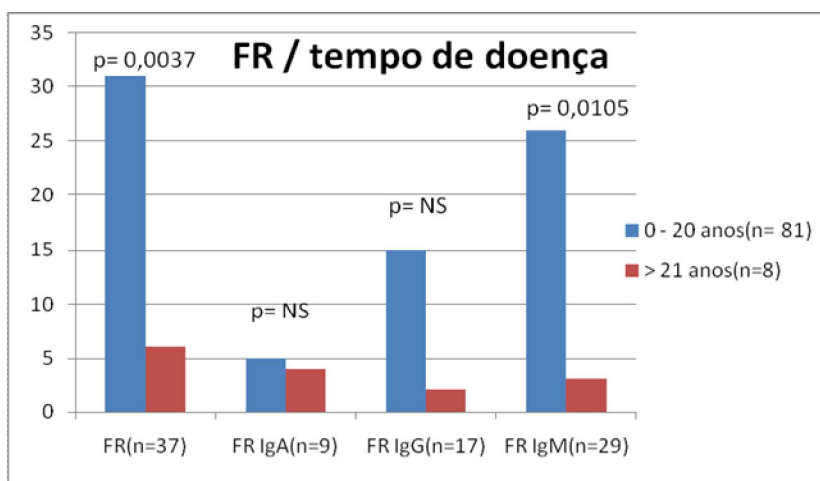


FIGURA 18 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES FR POSITIVOS POR INTERVALOS DE TEMPO DE DOENÇA



Nas figuras 17 e 18 se pode observar que o FR, incluindo todos os subtipos, foi, de forma significativa, mais observado em pacientes com mais de 40 anos de idade ( $p=0,0305$ ), e com menos tempo de doença (até 20 anos) ( $p=0,0037$ ). Quanto ao tempo de enfermidade, também a presença de FR IgM foi mais significativa nos pacientes que apresentavam menos de 20 anos de Hanseníase ( $p=0,0105$ ).

A positividade para FR foi estudada em várias infecções crônicas, sendo que se observou FR positivo em 5 a 58% dos pacientes com Hanseníase, 15% em tuberculose, 40% em endocardite bacteriana, 37% em sífilis, 20% em HIV, 25% em malária, 18% em Doença de Chagas e em 12% dos pacientes com toxoplasmose (SHMERLING e DELBANCO, 1991). Considera-se que a reação sérica positiva para FR nas doenças infecciosas seja transitória e que raramente os pacientes desenvolvem artrite crônica, embora este sinal clínico esteja descrito na Hanseníase, Hepatite por vírus B e endocardite por *Staphylococcus aureus*, dentre outras (WANDS *et al*, 1975; GONZALEZ-JUANALEY *et al*, 2001; THAPPA *et al*, 2002; NEWKIRK, 2003).

Em indivíduos saudáveis a positividade do FR pode chegar a 10% aumentando proporcionalmente com a idade. Nas infecções, a positividade do FR pode ou não ser concomitante com o desenvolvimento da inflamação articular, sendo que naquelas com comportamento mais insidioso observa-se FR positivo com maior frequência. Isso pode ser aplicável à Hanseníase, considerando-se o elevado tempo de incubação e evolução.

Ao serem avaliados todos os pacientes que evidenciaram sinais de inflamação como artrite, ENH e lombalgia inflamatória de forma isolada ou concomitante ( $n=57$ ), houve tendência de associação significativa com FR (28/57; 49,1%;  $p= 0,0732$ ) (TABELA 14). Em análise por RL de todos os pacientes com sinais de inflamação, a forma virchowiana demonstrou a possibilidade de representar fator de risco para essas manifestações (OR= 5,05; 1,43-17,9;  $p=0,0120$ ) quando comparada a idade superior a 40 anos e doença ativa. Nesse mesmo modelo de RL, o FR demonstrou tendência a representar fator de risco para a ocorrência de artrite, ENH e lombalgia inflamatória de forma isolada ou concomitantes ( $p=0,1742$ ) quando comparado a forma virchowiana, idade superior a 40 anos e doença ativa .

Do total de pacientes, 16/89 (18%) demonstraram ao menos dois desses sinais de inflamação (artrite, ENH e lombalgia inflamatória) concomitantes; sendo que nesses não foi observada associação com biomarcadores significativa, sendo também observada tendência de associação com a forma virchowiana (14/16 pacientes com sinais de inflamação concomitantes; 87,5%;  $p=0,0783$ ) e FR IgG (6/16 pacientes com sinais de inflamação concomitantes; 37,5%;  $p=0,0721$ ).

Quando se considerou os subtipos de FR, a presença de FR IgM foi elevada na forma dimorfa (7/21; 33,3%) e na forma virchowiana (21/60; 35%) em relação à forma tuberculóide (1/6; 16,7%), não sendo observado na forma indeterminada. Não foi evidenciada diferença significativa entre as formas (TABELA 15).

O FR IgG foi mais freqüente na forma virchowiana (14/60; 23,3%), seguida pela forma dimorfa (3/21; 14,3%), sendo ausente nas formas tuberculóide e indeterminada; sem diferença significativa entre as formas.

O FR IgA foi positivo em 10,1% dos pacientes (9/89), sendo detectado apenas nas formas virchowiana (8/60; 13,3%) e dimorfa (1/21; 4,8%), que são as formas de Hanseníase onde a imunidade humoral é mais evidenciada e têm mais relatos de positividade a anticorpos, no entanto sem diferença significativa entre as formas.

A associação significativa do FR e subtipos com manifestações reumatológicas é bem conhecida na literatura, porém na Hanseníase esta associação não está bem estabelecida, sendo o presente estudo o pioneiro nesses aspectos.

As diferentes metodologias da pesquisa do FR em diferentes estudos, como látex, Waaler Rose, nefelometria e ELISA, que divergem em termos de sensibilidade e especificidade, sendo o Waaler Rose mais específico para a AR que o látex. Desse modo, se pressupõe que indivíduos portadores de doenças não reumáticas com FR positivo tendam a apresentar resultado positivo para o látex e negativo para o Waaler Rose. No entanto, em alguns estudos tem-se o oposto, a pesquisa do FR em Hanseníase pelo Waaler Rose apresentou maior positividade do que a pelo látex (PETCHTALAI *et al*, 1973; COSSERMELLI-MESSINA *et al*, 1998; DACAS *et al*, 2000) e esse fato pode alertar para essa possibilidade diagnóstica. DACAS *et al* (2000) demonstraram, em estudo realizado em Curitiba, 35% de positividade para FR em

Hanseníase quando comparados a 10% dos indivíduos controles ( $p < 0,0007$ ). Nesse estudo foi observada positividade semelhante entre as duas formas polares de Hanseníase (tuberculóide e virchowiana) e que 68,3% dos pacientes com Hanseníase apresentavam alterações articulares do tipo inflamatório, em comparação com 1,7% dos controles.

As associações significativas do FR IgA com artrite e da forma virchowiana com os sinais de inflamação evidenciados no presente estudo confirma a importância das manifestações articulares nos doentes com Hanseníase e a relação das queixas clínicas com auto-imunidade. Essas associações estão bem estabelecidas na AR, no entanto, em Hanseníase não existem descrições como as observadas no presente estudo, podendo confundir um possível diagnóstico de AR nos pacientes com Hanseníase, uma vez que há perda de especificidade dos exames e o método de pesquisa de biomarcadores utilizado foi ELISA. Ainda é possível interpretar que os doentes com Hanseníase FR IgA positivos tenham predisposição a ocorrência de artrite no decurso da doença, assim como os pacientes virchowianos e os FR IgA positivos tendam a manifestar clinicamente artrite, ENH e/ou lombalgia inflamatória .

A positividade concomitante para FR IgA e IgM, que foi observada em 6,7% do total de pacientes (6/89) mostrou tendência à associação significativa com artrite (4/33 pacientes com artrite; 12,1%;  $p = 0,1890$ ). As isoformas do FR quando positivas em AR podem ter diferentes interpretações. O FR IgA e o FR IgM quando positivos concomitantemente aumentam a especificidade para o diagnóstico de AR em comparação com FR IgM isoladamente. Essa associação também está relacionada a maior risco de desenvolvimento de erosões articulares por esses doentes. Esses resultados podem demonstrar uma tendência ao desenvolvimento de AR nesses pacientes FR IgA e FR IgM positivos concomitantemente, ou o desenvolvimento de danos articulares que poderá ser observado no acompanhamento clínico. Como o FR IgA quando positivo se relaciona à AR grave (GARCÍA-BERROCAL *et al*, 2004; RANTAPÄÄ- DAHLQVIST, 2005), a positividade do FR IgA na Hanseníase, assim como a concomitância do FR IgA e IgM, pode estar relacionada à predisposição à deformidades articulares e alterações radiográficas decorrentes da artrite.

#### 5.4.2 Anti CCP

Quanto aos anticorpos anti CCP, a positividade total foi de 7,9% (7/89), sendo maior para anti CCP2 (6/89; 6,7%) do que para anti CCP3 (1/89; 1,1%).

Somente as formas dimorfa (2/21; 9,5%) e virchowiana (5/60; 8,3%) apresentaram positividade para anti CCP; as formas tuberculóide e indeterminada não apresentaram positividade para anti CCP e não foi evidenciada diferença significativa entre as formas (TABELA 15). Quando os pacientes com sinais de inflamação (artrite, ENH, lombalgia inflamatória; n=57) foram avaliados quanto aos anticorpos anti CCP, não foram observadas associações significativas (TABELA 14). No entanto, foi demonstrada associação significativa de anti CCP com reação tipo 1 (5/23 pacientes com reação tipo 1; 27,7%; OR=8,89, IC 95%=1,59-49,7, p=0,0128); podendo esses anticorpos quando presentes predispor a esse estado reacional.

A forma dimorfa demonstrou maior positividade proporcional para anti CCP2 (2/21; 9,5% %); sendo esse positivo em 6,7% (4/60) dos pacientes com a forma virchowiana. Não houve diferença significativa entre as positivities para anti CCP2, mas também foi observada associação de anti CCP2 com reação tipo 1 (4/23 pacientes com reação tipo 1; 17,4%; OR= 6,74, IC 95%=1,14-39,67, p=0,0350). Quanto aos pacientes com sinais de inflamação (artrite, ENH, lombalgia inflamatória; n=57) não foi evidenciada associação significativa com anti CCP2.

Com relação aos anticorpos anti CCP3, considerados de maior especificidade para AR, 1 paciente com a forma virchowiana (1/60; 1,7%) foi positivo. Nenhum paciente das formas dimorfa, indeterminada ou tuberculóide foi positivo para anti CCP3, não havendo diferença significativa entre as formas quanto à positividade para anti CCP3.

No total, apenas 3,4% (3/89) dos pacientes tiveram FR e anti CCP concomitantemente positivos, 2 com a forma virchowiana (3,3%; 2/60) e 1 com a forma dimorfa (4,7%; 1/21). Foi observada associação significativa da reação tipo 1 com FR e anti CCP concomitantemente positivos (3/23 pacientes com reação tipo 1; 13%; OR=

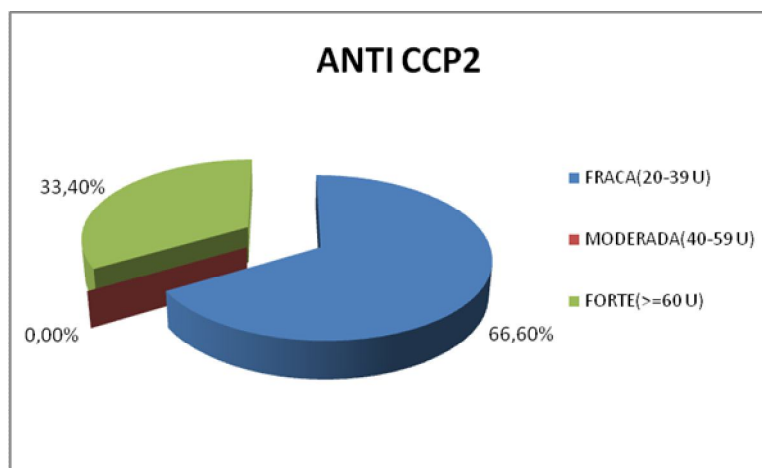
22,7; IC 95%=1,12-458,7;  $p=0,0350$ ). Quanto aos pacientes com sinais de inflamação (artrite, ENH, lombalgia inflamatória;  $n=57$ ) não foi evidenciada associação significativa.

As associações de anti CCP, anti CCP2 e FR e anti CCP concomitantemente positivos com reação hansênica tipo 1 são inéditas, sendo esse estudo pioneiro também nesses resultados.

A FIGURA 19 demonstra os intervalos de positividade para anti CCP2 e englobando o total de pacientes do estudo ( $n=89$ ). A maioria dos pacientes foi fracamente positivo para anti CCP2 ( $n= 4/6$ ; 66,7%). Dois pacientes foram fortes reatores para anti CCP2, um paciente com a forma dimorfa e outro com a forma virchowiana. O paciente com a forma dimorfa tinha 53 anos, era branco e do sexo masculino, estava com a doença ativa, mas não apresentava manifestações reumatológicas inflamatórias ou FR. O outro paciente, da forma virchowiana, tinha 27 anos, era branco, do sexo masculino, apresentou reação tipo 1 e FR IgG positivo.

O paciente anti CCP3 positivo era da forma virchowiana, tinha 38 anos, era do sexo masculino, tivera reação tipo 1, neuropatia, estava com a doença ativa no momento da entrevista, com baciloscopia positiva, relatou oligoartrite e rigidez matinal inflamatória e foi evidenciado FR IgA e FR IgM positivo além do anti CCP3. Até o momento, não há descrição de desenvolvimento de AR por esse paciente.

FIGURA 20 – DISTRIBUIÇÃO POR INTERVALOS DAS POSITIVIDADES PARA ANTI CCP2



A fisiopatogenia da Hanseníase, suas manifestações clínicas osteoarticulares e os exames laboratoriais se assemelham ao observado em outras doenças crônicas infecciosas e não infecciosas.

No presente estudo, a anamnese foi realizada de forma focada nas manifestações reumatológicas, buscando-se associar as manifestações clínicas com a avaliação laboratorial.

No único estudo sobre anti CCP em Hanseníase, desenvolvido em 64 pacientes com Hanseníase (32 paucibacilares e 32 multibacilares) a positividade total para anti CCP3 foi de 3,1% (2/64) em pacientes multibacilares, porém os autores não avaliaram as manifestações reumatológicas. Um destes pacientes referia história clínica de reações com ENH por 4 vezes, sendo que em avaliação para FAN e FR, o último foi negativo nos dois casos que eram anti CCP3 positivos (GUEDES-BARBOSA *et al*, 2008).

Em controles hígidos comparados a indivíduos com AR, foi descrita positividade de 1,5% para anti CCP1 e 0,4% para anti CCP2 (AVOUAC *et al*, 2006), o que reforça a importância da positividade encontrada de anti CCP em Hanseníase de ambos estudos.

A associação do FR com anti CCP em outras doenças mostra diferentes resultados em pacientes com ou sem comprometimento ósteo-articular. Uma associação dos anticorpos anti CCP com AR erosiva e persistente com especificidade de 91% para essa enfermidade foi demonstrada entre doentes com diferentes doenças articulares, sendo que 85% dos casos com AR apresentavam anti CCP e FR positivos (VOSSENER *et al*, 2004).

A Tuberculose é uma doença granulomatosa crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e apresenta mecanismos fisiopatogênicos semelhantes aos da Hanseníase. A enfermidade pode manifestar-se clinicamente por doença pulmonar ou extra-pulmonar, os ossos e articulações podem ser afetados em cerca de 10% dos casos, e mesmo nas formas pulmonares exclusivas podem ser observadas mialgias, artralgias e artrite (ELKAYAM *et al*, 2006). Diferentemente dos achados do presente estudo, uma alta positividade para FR (62%) e para anti CCP (32%) foi

observada em pacientes com Tuberculose ativa. Os autores avaliaram as manifestações reumatológicas, sendo que 4% dos pacientes com doença ativa apresentavam artralgias e mialgias, porém rigidez matinal articular inflamatória e artrite simétrica não foram evidenciadas. A positividade para os anticorpos teve relação com artralgia, tosse e febre prolongada. Nesse estudo, os autores ressaltam a necessidade de maior atenção ao se interpretar clínico-laboratorialmente pacientes com manifestações articulares e suspeitos de terem AR bem como pacientes com Tuberculose e manifestações extra-pulmonares (ELKAYAM *et al*, 2006).

Em pacientes com infecção crônica por VHC não se evidenciou positividade significativa para anti CCP (0%) ou concomitância desses com FR (44%) (WENER *et al*, 2004). No entanto, no estudo de SÈNE *et al* (2006), os autores observaram anti CCP positivo em 5,7% dos pacientes VHC com artralgia e em 78% dos com AR. De acordo com esse estudo a especificidade e sensibilidade do FR para AR foram 46% e 81%, respectivamente e a especificidade e sensibilidade do anti CCP para AR foram 94.3% e 78%, respectivamente.

De acordo com LEE *et al* (2007), a pesquisa de anti CCP e de FR (IgA, IgG e IgM) em hepatopatia crônica por VHB também não demonstrou associação significativa dos anticorpos com a enfermidade e não foi evidenciado significância estatística entre a relação de positividade para FR (42,7%) e anti CCP (0,6%).

Mesmo quando agrupados doentes com hepatopatias crônicas de origem autoimune e infecciosas com AR, a positividade de anti CCP2 foi superior nos doentes com AR associada (Cirrose Biliar Primária com AR= 100%, 2/2 e Hepatite Auto Imune com AR= 86,4%, 5/6) (KOGA *et al*, 2008). Portanto conclui-se que em pacientes VHB e VHC positivos a pesquisa de anti CCP para intuito de diagnóstico de AR é válida.

Um estudo demonstrou 30% de positividade para anti CCP nos doentes com Leishmaniose Visceral comparados a 40% de positividade para anti CCP nos doentes com AR (ATTA *et al*, 2007). Tais resultados podem ser analisados no contexto de doenças crônicas com patógenos intracelulares, que causam manifestações reumatológicas como a Tuberculose e a Hanseníase.



Os resultados obtidos no presente estudo, mostrando associação de anti CCP e FR associado a anti CCP com a reação hansênica tipo 1, confirmam a importância da relação desses biomarcadores com manifestações típicas da Hanseníase. É importante ainda ressaltar que menos de 50% dos casos avaliados no presente estudo tinham doença ativa.

Até o momento, não há registro do desenvolvimento de AR pelos doentes do presente estudo, contudo, os resultados dos biomarcadores anexados nos prontuários podem facilitar a identificação dos casos com maior predisposição a esse diagnóstico e o encaminhamento desses pacientes.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que na investigação de pacientes hansênicos com queixas articulares, o médico generalista em países endêmicos deve estar alerta para a ocorrência de anti CCP na Hanseníase, evitando que se interpretem erroneamente esses achados sorológicos, especialmente em pacientes com diagnóstico de AR ainda não estabelecido. Tais aspectos reforçam a importância de criteriosa anamnese e avaliação dos sinais e sintomas em pacientes hansênicos com manifestações reumatológicas.

## 6 CONCLUSÕES

- Dentre as manifestações clínicas típicas da Hanseníase, a neuropatia foi a mais observada, tendo associação significativa com as formas multibacilares (OR=7,33;  $p=0,0111$ ). A presença de reação tipo 1 se associou a anti CCP (OR=8,89;  $p=0,0128$ ), anti CCP2 (OR=6,74;  $p=0,0350$ ) e FR concomitante ao anti CCP (OR=22,71;  $p=0,0416$ ). O ENH demonstrou tendência a associação significativa com as formas multibacilares, e a forma virchowiana demonstrou-se possível fator de risco para ENH quando comparada a FR e anti CCP (OR= 9,13;  $p= 0,0003$ ).
- Com relação às manifestações reumatológicas, a lombalgia foi a mais observada, especialmente do tipo mecânico. Dentre os tipos de artrite, a oligoartrite foi a mais observada, especialmente entre as formas paucibacilares. A artrite associou-se significativamente com a positividade para FR IgA (OR=7,27;  $p= 0,0177$ ), mesmo quando comparada aos outros subtipos de FR ou idade superior a 40 anos. A forma virchowiana demonstrou a possibilidade de representar fator de risco para a evidência de sinais de inflamação (artrite, ENH e lombalgia inflamatória) (OR= 5,05;  $p=0,0120$ ) quando comparada a idade superior a 40 anos e Hanseníase ativa.
- O FR apresentou alta prevalência entre os pacientes investigados, sendo mais observado em pacientes com mais de 40 anos de idade ( $p=0,0305$ ), e com menos tempo de doença (até 20 anos) ( $p=0,0037$ ). Quanto ao tempo de enfermidade, também a presença de FR IgM foi mais significativa nos pacientes que apresentavam menos de 20 anos de Hanseníase ( $p=0,0105$ ).
- Em Hanseníase, assim como em outras enfermidades que manifestam artrite e associação com FR, se deve analisar criteriosamente pela anamnese os casos que necessitam de avaliação mais detalhada.

- A positividade evidenciada para FR, isoformas de FR e de anti CCP em Hanseníase, as peculiaridades desses biomarcadores e sua relação com manifestações típicas da Hanseníase e também outros sinais de inflamação observados, alertam para a adequada investigação desses pacientes, visando prevenir possíveis danos decorrentes de conduta inadequada.
- Os pacientes hansênicos que apresentam positividade para esses marcadores sorológicos e manifestações reumatológicas devem ser avaliados regularmente quanto ao desenvolvimento de Artrite Reumatóide.

## REFERÊNCIAS

AIGNER, E. et al. Contribution of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to the diagnosis of arthropathy in haemochromatosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66(9), p. 1249-1251, 2007.

ALCAIS, A. et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. **Nature Genetics**, v. 39, p. 517-522, 2007.

ALCOCER, J. V. et al. Inflammatory arthropathy in leprosy [abstract]. **Arthritis& Rheumatism**, v.22, p. 287, 1979.

ALENIUS, G.M.; BERGLIN, E.; RANTAPÄÄ DAHLQVIST, S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide(CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, p. 398-400, 2006.

ARAÚJO ,M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista Brasileira da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36(3), p. 373-382, 2003.

ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis&Rheumatism**, v. 31, p.315-324, 1988.

ATKIN, S. L. et al. Clinical and laboratory studies in patients with leprosy and enthesitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 49, p. 715-717, 1990.

ATKIN, S. L. et al. Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 46, p. 688-690, 1987.

ATKIN, S. L. et al. Clinical and laboratory studies of arthritis in leprosy. **British Medical Journal**, v. 298, p.1423-1425, 1989.

ATTA, A. M. et al. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. **Journal of Autoimmunity**, v. 28(1), p. 55-58, 2007.

AVOUAC, J. et al. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis:a systematic literature review. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, p. 845-851, 2006.

BIZZARO, N. et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. **Clinical Immunology**. 47(6): 1089-1083, 2001.

BREEDVELD, F.C. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. **Arthritis&Rheumatism**, v. 54, p.26-37, 2006.

BREIGUELMAN, B. Genética e Hanseníase. **Ciência & Saúde**, v. 7, p.117-128, 2002.

BRITTON, W. J.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy. **The Lancet**, v. 363, p. 1209-1219, 2004.

CECCATO, F. et al. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. **Clinical Rheumatology**, v. 25(6), p. 854-857(4), 2006.

CERNY, E. H. Rheumatoid factor in syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 22, p. 89-94, 1985.

CHAVLY-LEGASPI, M.; GOMEZ-VAZQUEZ, A.; GARCIA-DE LA TORRE I. Study of rheumatic manifestations and serological abnormalities in patients with lepromatous leprosy. **Journal of Rheumatology**, v. 12, p. 738–741, 1985.

COSSERMELI-MESSINA, W.; NETO C. F.; COSSERMELLI W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. **Journal of Rheumatology**, v. 25, p. 111-119, 1998.

CUPPIÉ, P. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. **Archives of Dermatology**, v. 140, p. 997-1000, 2004.

DACAS, P. et al. Auto-anticorpos e manifestações reumáticas em pacientes com mal de Hansen. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 75(5):553-561, 2000.

DACRE, J. ; WORRAL, J. The rheumatological history. **Medicine**, 34(9), p. 336-339, 2006.

DAVEY, T. F. ; REES, R. J. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. **Leprosy Review**, v. 45 (2), p.121–134, 1974.

DESIKAN, K. V. Viability of Mycobacterium leprae outside the human body. **Leprosy Review**, v. 48 (4), p. 231-235.

DÖRNER, T. et al. Rheumatoid factor revisited. **Current Opinion on Rheumatology**, v. 16, p. 246–253, 2004.

EDWARDS, J. C. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 2572-2581, 2004.

ELKAYAM, O. et al. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 65, p. 1110-1113, 2006.

FIRESTEIN G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, p. 356-361, 2003.

FLOWER, C.; GASKIN, D.; MARQUEZ, S. A case of recurrent rash and leg numbness mimicking systemic rheumatic disease: the occurrence of leprosy in a nonendemic area. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 13, p. 143-145, 2007.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 74, p. 113-119, 1999.

FOX, D. A. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives. **Arthritis & Rheumatism**, v. 40, p. 598-609, 1997.

FRANKLIN, E. C. et al. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 105, p. 425-435, 1957.

GARCÍA-BERROCAL, B. et al. Anti-cyclic citrullinated autoantibodies in IgM rheumatoid factor-positive patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 354, p. 123-130, 2005.

GARCIA-DE LA TORRE, I. Autoimmune phenomena in leprosy: particularly antinuclear antibodies and rheumatoid factor. **Journal of Rheumatology**, v. 20, p.900–903, 1993.

GARCIA-DE LA TORRE, I. Musculoskeletal features in leprosy. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 8, p. 6, 2002.

GAUSE, A.; BEREK, C. Role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. **BioDrugs**, v. 15, p.73–79, 2001.

GIBSON, T.; AHSAN, Q.; HUSSEIN, K. Arthritis of leprosy. **British Journal of Rheumatology**, v. 33, p.963–966, 1994.

GONZALEZ-JUANATEY, C. et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. **Medicine**, v. 80, p.9-19, 2001.

GOTTENBERG, J-E. et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren´s syndrome. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, p. 114-117, 2005.

GOULART, I. M. B. **Detecção de TGF-b1 em lesões cutâneas de diferentes formas clínicas de hanseníase**. Uberlândia, 1995. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia.

GUEDES-BARBOSA, L. S. Anticitrulline peptide antibodies (CCP3) in leprosy sera: a negative association. **Clinical Rheumatology** , v. 27, p.515–516, 2008.

HABERMAN, A. M. et al. Rheumatoid factors in health and disease: structure, function, induction and regulation. **Current Directions in Autoimmunity**, v. 6, p. 169–195, 2003.



HARBOE, M. Rheumatoid factors in leprosy and parasitic diseases. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. S-75, p.309-13, 1988.

HASSAN, J. et al. Prevalence of anti-Fab antibodies in patients with autoimmune and infectious diseases. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 89, p.423–426, 1992.

HATTA, M. et al. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, p. 381-385, 1995.

HEGAZY, A. A. et al. Leprosy in a high-prevalence Egyptian village: epidemiology and risk factors. **International Journal of Dermatology**, v. 41, p. 681-686, 2002.

HELLING, C. A. et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema in leprosy. **Clinical Rheumatology**, v. 25, p.95–97, 2006.

HOLLA, V. V. et al. Leprosy synovitis. A study of 50 cases. **International Journal of Leprosy**, v. 51, p. 29-32, 1983.

HONGBEN, D. N.; DEVEY, M. E. Studies on rheumatoid factor: The effect of rheumatoid factor on the clearance of preformed immune complexes in mice. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 66, p. 648-653, 1986.

HOTEZ, P. J. The “biblical diseases” and U.S. vaccine diplomacy. **Brown World Affection Journal**, v. 12, p. 247-258, 2006.

HOTEZ, P. J. et al. Control of neglected tropical diseases. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 1018-1027, 2007.

INANC, N. et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 26(1), p. 17-23, 2007.

INGEGNOLI, F. et al. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. **Clinical Rheumatology**, v. 26(4), p. 510-514, 2007.

ISENBERG D. A. et al. profile of atutoantibodies in the serum of patients with tuberculosis, Klebsiella, and other gram-negative infections. **Clinical Experimental Immunology**, v. 76, p. 516-523, 1987.

JACOBSON, R.; KRAHENBUHL, J. Leprosy. **Lancet**, v. 353, p. 655-660, 1999.

KANG, T.J.; CHAE, G. T. Detection of toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 31, p. 53-58, 2001.

KARAT, A. et al. Acute exudative arthritis in leprosy – rheumatoid arthritis like syndrome in association with erythema nodosum leprosum. **British Medical Journal**, v. 3, p. 770-772, 1967.

KASAPÇOPUR, Ö. et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, p. 1687-1689, 2004.

KIRSTAJN, G. M. et al. Specific and nonspecific aspects of humoral immune response in leprosy. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, v. 27, p. 43-54, 1994.

KLARESKOG, L. , et al. The therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. **The Lancet**, v. 363, p.675-681, 2004.

KLIOZE, A.; RAMOS-CLARO, F. Visceral leprosy (Review). **International Journal of Dermatology**,v. 39, n. 9, p. 641-658, 2000.

KOGA, T. et al. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with liver diseases. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26(1), p. 121-124, 2008.

KONG, Y.Y.; FEIGE, U.; SAROSI, I. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. **Nature**, v. 402,p. 304-9, 1999.

KORENDOWYCH, E. et al. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. **Rheumatology**, v . 44, p.1056–1060, 2005.

KUO C. F.; TSAI W. P.; LIOU L. B .Rare co present rheumatoid arthritis and gout: comparison with pure rheumatoid arthritis and a literature review. **Clinical Rheumatology**, v. 27(2), p. 231-235, 2008.

KWOK, J. S. Y. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 34(5), p. 359-366, 2005.

LAMMIE, P. J. et al. A blueprint for success: integration of neglected tropical disease control programmes. **Trends in Parasitology**, v.22, p. 313-321, 2006.

LEADBETTER, E. A.; RIFKIN, I. R.; MARSHAK-ROTHSTEIN, A. Toll-like receptors and activation of autoreactive B cells. **Current Directions on Autoimmunity**, v. 6, p.105–122, 2003.

LEDER, B. Z. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabology**, v. 88, p. 204-210, 2003.

LEE, D. M.; SCHUR, P. H. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, p. 870-874, 2003.

LEE, S. I. et al. Absence of antibody to cyclic citrullinated peptide in sera of non-arthritic patients with chronic hepatitis B virus infection. **Clinical Rheumatology**, v. 26(7), p. 1079-82, 2007.

LELE, R.; SAINANI, G.; SHARMA, K. Leprosy presenting as rheumatoid arthritis. *Journal of the Association of Physicians of India*, v. 13, p. 275-277, 1965.

LIANG, T. J. et al. Pathogenesis, Natural History, Treatment, and Prevention of Hepatitis C. **Annals of Internal Medicine**, v. 132, 296-305, 2000.

LIU, F. C. et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. **Clinical Rheumatology**, v. 27(4), p. 463-467, 2008.

LORMEAU, C. et al. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. **Joint Bone and Spine**, v. 73(6), p. 633-638, 2006.

MACHOLD, K. P. et al. Very recent onset arthritis: clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease. **Journal of Rheumatology**, v. 29, p. 2278-2287, 2002.

MALAVIYA, G. N. et al. Synovial swellings over wrist in leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 57, p. 350-354, 1985.

MARCELETTI, J. F.; NAKAMURA, R. M. Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis - diagnostic autoantibodies and conventional disease activity markers. **Clinical and Applied Immunology Reviews**, v. 4, p. 109-123, 2003.

MASSON-BESSIÉRE, C. et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilagrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha and beta chains of fibrin. **Journal of Immunology**, v. 166, p. 4177-4184, 2001.

MATHEUS, L. J.; TRAUTMAN, J. R. Clinical and serological profiles in leprosy. **The Lancet**, v. 2, p. 915-917, 1965.

MEIMA, A. et al. Trends in leprosy case detection rates. **International Journal on Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, v. 65, p. 305-19, 1997.

MILLER R. A. et al. The limited spectrum of antinuclear antibodies in leprosy. **Journal of Rheumatology**, v. 14(1), p. 108-10, 1987.

MILLER, E. N. et al. Genome-wide scans for leprosy and tuberculosis susceptibility genes in Brazilians. **Genes Immunology**, v. 5, p. 63-67, 2004.

MIRA, M. T. et al. Segregation of HLA? TNF region is linked to leprosy clinical spectrum in families displaying mixed leprosy subtypes. **Genes Immunology**, v. 4, p. 67-73, 2003.

MIRA, M. T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. **Nature**, v. 427, p. 636-640, 2004.

MIRA, M. T. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. **Microbes and Infection**, v. 8, p. 1124-1131, 2006.

MIRANDA-CARÚS, M. E. et al. Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocyte. **Arthritis&Rheumatism**, v. 54, p.1151-1164, 2006.

MONOT, M. et al. On the origin of leprosy. **Science**, v. 308, p. 1040-1042, 2005.

MORAES, M. O. et al. Genetics of host response in leprosy. **Leprosy Review**, v. 77, p. 189-202, 2006.

NERY, J. A. et al. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, p. 362-370, 1999.

NEWKIRK, M. M. Rheumatoid factors: Host resistance or autoimmunity? **Clinical Immunology**, v. 104, p. 1-13, 2003.

NIELEN, M. M. J. et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. **Arthritis&Rheumatism** , v.50, p. 380-396, 2004.

NIENHUIS, R. L. F.; MANDEMA E. A. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. **Annals of the Rheumatic diseases**, v. 23, p. 302-305, 1964.

NIETO-COLONIA, A. M. et al. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, p. 188-192, 2008.

NISIHARA, R. M. et al. High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 26, p.2031–2035, 2007.

NOORDEEN, S. K. The epidemiology of leprosy. In: HASTINGS R. C. **Leprosy**.2.ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994. 29 - 48.

PAIRA, S.O.; ROVERANO S. The rheumatic manifestations of leprosy. **Clinical Rheumatology**, v. 10, p. 274 –276, 1991.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Leprosy. **PAHO Basic Indicator Data Base**. Disponível em: <<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/lep-sit-reg-2007>> Acesso em:03 mar. 2008.

PEREIRA, I. A. Artrite reumatóide. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36(3), p. 95-101, 2007.

PETCHCLAI, B. et al. Autoantibodies in leprosy among Thai patients. **The Lancet**, v. 30, p. 1481-1482, 1973.

PISCOPO, T. V.; AZOPARDI, C. M. Leishmaniasis. **Postgraduation Medical Journal**, v. 83, p. 649-657, 2007.

PREVEDELLO, F. C.; MIRA, M. T. Hanseníase: uma doença genética? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82(5), p.451-459, 2007.

QIN, S., et al. The chemokine receptors CXCR3 and CCR5 mark subsets of T cells associated with certain inflammatory reactions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, p.746-754, 1998.

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, p. 3318-3325, 2005.

RAPOPORT, B. L. et al. A study of autoantibodies in chronic mycobacterial infections. **International Journal of Leprosy**, v. 58(3), p. 518-525, 1990.

RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 34, p. 83-96, 2005.

RAWLINSON, W. D.; BASTEN, A.; HARGRAVE, J. C. Clinical significance of changes in serum proteins, immunoglobulins, and autoantibodies in leprosy. **International Journal on Leprosy**, v. 55(2), p. 277-84, 1987.

RIBEIRO, F. et al. Evaluation of bone and mineral metabolism in patients recently diagnosed with leprosy. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 334(5), p. 322-326, 2007.

RODRIGUES, C. R. F.; DAL BÓ, S.; TEIXEIRA, R. M. Diagnóstico precoce da Artrite Reumatóide. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37(4), p. 201-204, 2005.



ROSE H. M. et al. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 68, p. 1-11, 1948.

ROVERANO, S.; PAIRA, S.; SOMMA, F. Lucio's Phenomenon: Report of two cases and review of the literature. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 6, p. 210 –213, 2000.

ROY, S. et al. Association of vitamin D receptor geno type with leprosy type. **Journal of Infectious Diseases**, v. 181, p. 302-308, 1999.

SALVADOR, G. et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? **Rheumatology**, v. 42, p. 972–975, 2003.

SANTIAGO, M. et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 27(1), p. 77-83, 2008.

SANTOS, A. R. et al. Role of tumor necrosis factor-alfa and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. **Journal of Infectious Diseases**, v. 186, p. 1687-1691, 2002.

SARAUX, A. et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. **Arthritis&Rheumatism**, v. 44, p. 2485-2491, 2001.

SARNO, E. N. et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 $\beta$  during leprosy reactional states. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 84, p. 103-108, 1991.

SCHELLEKENS, G. A. et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. **Arthritis&Rheumatism**, v. 43, p. 155-163, 2000.

SCHLUGER, N. W. The pathogenesis of tuberculosis the first one hundred (and twenty-three) years. **American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology**, v. 32, p. 251–256, 2005.

SÈNE, D. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren´s syndrome. **Annals of the Rheumatic diseases**, v. 65, p. 394-397, 2006.

SHARMA, R. Complete elimination of leprosy still elusive. **British Medical Journal**, v. 322, p.318, 2001.

SHAW, M. A. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class 22 and tumour necrosis factor genes. **Genes and Immunity**, v. 2, p. 196-204, 2001.

SHEA, B. VII Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. **Endocrine Reviews**, v. 23, p. 552-559, 2002.

SHELBURNE, S. A. III et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. **Medicine (Baltimore)**, v. 81, p. 213-227, 2002.

SHMERLING, R. H.; DELBANCO, T. L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. **American Journal of Medicine**, v. 91, p. 528-534, 1991.

SIDDIQUI, M. R., et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. **Nature Genetics**, v. 11, p. 439-441, 2001.

SILVA SOBRINHO, R. A.; MATHIAS, T. A. F. Perspectivas de eliminação da hanseníase comoproblema de saúde pública no Estado do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24(2), p. 303-314, 2008.

SINGH, I.; KAUR, S. Arthritis in leprosy: clinical, laboratory and radiological assessments. **International Journal on Leprosy**, v. 62(3), p. 428-33, 1994.

SMOLEN, J. S.; STEINER, G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nature Review on Drugs Discovery**, v. 2, p. 473–488, 2003.

STEWART, J. J. et al. A solution to the rheumatoid factor paradox: pathologic rheumatoid factors can be tolerized by competition with natural rheumatoid factors. **Journal of Immunology**, v. 159, p. 1728–1738, 1997.

SYED, R. H. et al. Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. **Current Rheumatology Report**, v. 10(2), p. 156-63, 2008.

TALHARI, S.; NEVES, R. G. **Dermatologia tropical – Hanseníase**. 1. ed. Manaus: Gráfica Tropical, 1997.

TAPA, D. M. et al. Radiological changes in hands and feet in disabled leprosy patients: a clinical radiological correlation. **Indian Journal of Leprosy**, v. 64, p. 58-66, 2006.

THAPPA, D. M. et al. Leg ulcers in active lepromatous leprosy associated with cryoglobulinaemia. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 27, p. 451-453, 2002.

TOBÓN, G. J.; CORREA, P. A.; ANAYA, J-M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren´s syndrome. **Annals of the Rheumatic diseases**, v. 64, p. 791-792, 2005.

TOSH K. et al. Variation in MICA and MICB genes enhanced susceptibility to paucibacillary leprosy in South India. **Human Molecular Genetics**, v. 15, p. 2880-2887, 2006.

USTIANOSKI, A. P.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy: current diagnostic and treatment approaches. **Current Opinion on Infectious Diseases**, v. 16, p. 421-427, 2003.

VALLBRACHT, I.; HELMKE, K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. **Autoimmune Reviews**, v. 4 , p. 389-394, 2005.

VAN BEERS, S. M.; DE WIT, M. Y. L.; KLASTER, P. R. Minireview: the epidemiology of Mycobacterium leprae: recent insight. **FEMS Microbiology letters**, v. 136, p. 221-230, 1996.

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

VAN HAL, S.; HUDSON, B. Leprosy: an uncommon infection with varied presentations. **The Medical Journal of Australia**, v. 184, n. 9, p. 473-474, 2006.

VAN OOSTERHOUT, M. et al. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-Cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. **Arthritis&Rheumatism**, v. 58, p. 53-60, 2008.

VANDER CRUYSEN, B. et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic diseases**, v. 64, p. 1145-1149, 2005.

VANNINI, A. et al. Anti-CCP2 positivity in non-RA disease samples: citrulline dependent or not? **Annals of the Rheumatic Diseases**. Disponível em: <<http://ard.bmj.com/cgi/rapidpdf/ard.2006.058933v1> > Acesso em: 10 jan. 2007.

VENGADAKRISHNAN, K.; SARASWAT, P.; MATHUR, P. C. A study of rheumatological manifestations of leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, Leprology**, v. 70, p. 76-78, 2004.

VOSENAR, E. R. et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. **Arthritis&Rheumatism**, v. 50, n. 11, p. 3485-3494, 2004.

VOSENAR, E. R.; VAN VENROOIJ, W. J. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. **Clinical and applied Immunology Reviews**, v. 4, p. 239-262, 2004.

WAALER, E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. **Acta of Pathology and Microbiology of Scandinavia**, v. 17, p.172–188, 1940.

WALKER, S. L. ; LOCKWOOD, D. N. J. The clinical and immunological features of leprosy. **British Medical Bulletin**, 1–19, 2006.

WANDS, J. R. et al. The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis-b surface antigen-positive hepatitis. Complement activation and characterization of circulating immune complexes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 55, p.930-936, 1975.

WEI, S. et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, p. 282-290, 2005.

WENER, M. et al. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C infection and cryoglobulinaemia. **Arthritis&Rheumatism**, v. 50(7), p. 2305-2308, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy global situation. **Weekly Epidemiological Report** , v. 34, p. 289-96, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy. Disponível em: <<http://www.who.int/lep>> Acesso em: 04 mar. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization Expert Committee on Leprosy. **World Health Organization Technical Report Series**, v. 874, p. 1-43, 1998.

WU, R. et al. Increased Prevalence of Anti-Third Generation Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis and CREST Syndrome. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 32(1), p. 47-55, 2007.

YENS, D. A.; ASTERS, D. J.; TEITEL, A. Subcutaneous nodules and joint deformity in leprosy: case report and review. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 9, p.181-186, 2003.

ZENDMAN, A. J. W. ; VAN VENROOIJ W. J. ; PRUIJN, G. J. M. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 45(1), p. 20-25, 2006.

## APENDICE 1





## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você tem tipo de doença denominado de HANSENÍASE : e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Pesquisa de anticorpos anti-CCP em pacientes com Hanseníase”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina , e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é analisar a presença de alguns mecanismos relacionados a defesa do organismo contra a doença e o envolvimento com alterações dos ossos e articulações.
- c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue, além de consulta médica.
- d) Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, como por exemplo, dor leve, prurido, vermelhidão no local da coleta de sangue para os exames que serão realizados na amostra(anti CCP e Fator Reumatóide).
- e) Não há riscos que envolvam os procedimentos a que você será submetido.
- f) Para tanto você deverá comparecer normalmente em suas consultas médicas de acompanhamento e tratamento, e os exames referentes a esta pesquisa serão coletados somente uma consulta. Todo e qualquer custo envolvido será da responsabilidade do Centro de Pesquisas em Reumatologia.
- g) Contudo você estará colaborando para novas descobertas nesta doença.
- h) A médica reumatologista Carla da Fontoura Dionello poderá ser contatada no Serviço de Reumatologia, ambulatório Reumato Novos no telefone 3360-1800, SAM 6,todas sextas-feiras a tarde,bem como no telefone 41-32257498 a noite,todos os dias. Ainda poderá ser contatado o Dr Sebastião Radominski pela manhã no telefone 30223482.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

Renato Tambara Filho  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas-UFPR  
CRM 3369 - Matrícula 122475