

Comportamento distinto dos sorotipos do fator reumatoide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatoide inicial

Licia Maria Henrique da Mota¹, Leopoldo Luiz dos Santos Neto², Rufus Burlingame³, Ieda Maria Magalhães Laurindo⁴

RESUMO

Introdução: O fator reumatoide (FR), apesar de suas limitações, ainda é o marcador sorológico mais utilizado para diagnóstico da artrite reumatoide (AR) inicial. Há controvérsias sobre sensibilidade, especificidade, correlação com prognóstico radiológico e variação ao longo do tempo dos títulos dos sorotipos IgG, IgM e IgA.

Objetivo: Avaliar o comportamento dos diferentes sorotipos de FR (IgG, IgM e IgA), em avaliações seriadas, e sua correlação com a ocorrência de erosões radiográficas. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados 40 pacientes com o diagnóstico de AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) durante três anos de acompanhamento. A titulação dos sorotipos de FR foi feita por ELISA, na avaliação inicial, e seriadamente ao longo de 36 meses. Aplicou-se um modelo de regressão de efeitos mistos, considerando-se como desfecho a ocorrência de erosões radiográficas (radiografia de mãos e punhos, pés e tornozelos anuais). **Resultados:** Na avaliação inicial, 30%, 42,5% e 50% dos pacientes foram positivos para FR IgG, IgA e IgM, respectivamente. Os títulos de FR IgA e FR IgM foram maiores nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas durante o acompanhamento (10-220 UI/dL contra 0 a 10 UI/dL nos pacientes sem erosões, $P < 0,05$). Os títulos de FR IgM e IgG não variaram ao longo dos três anos de acompanhamento. Por outro lado, em relação aos títulos de FR IgA houve uma tendência linear positiva ascendente significativa ($P = 0,0013$) apenas no grupo que apresentou erosões radiográficas. **Conclusão:** 1) Pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumenta a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribui para o diagnóstico de AR; 2) a estabilidade observada do FR IgM ao longo do tempo não justifica solicitações repetidas do FR durante a evolução da AR; 3) títulos mais altos de FR IgA e FR IgM são observados nos pacientes mais graves, com erosões radiográficas; 4) FR IgA apresenta um comportamento claramente distinto nos pacientes que apresentam ou não erosões radiográficas, o que pode ter implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Palavras-chave: fator reumatoide, sorotipos, artrite reumatoide inicial, diagnóstico, prognóstico.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve significativa evolução nos conhecimentos da fisiopatogenia da artrite reumatoide (AR), acarretando mudanças na forma de abordagem e na terapêutica da doença. O conceito de “artrite reumatoide inicial ou precoce” foi definido, pela maioria dos autores, como a fase inicial de sintomas da doença de até 12 meses, período no qual a instituição de terapia

adequada resultaria em acentuada melhora clínica. Foi possível também comprovar que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença.¹ Métodos laboratoriais e de imagem foram desenvolvidos, contribuindo para diagnóstico mais precoce e determinação de prognóstico,² e, sobretudo, houve grandes mudanças na forma de abordagem terapêutica da doença, com a utilização de novas classes de drogas.³

Recebido em 03/11/2008. Aprovado, após revisão, em 18/02/2009.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília,^{1,2} INOVA Diagnostics Inc., San Diego, Califórnia, EUA,³ Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.⁴

1. Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Universidade de Brasília (UnB), aluna do programa de Pós-Graduação (Doutorado) em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB)

2. Professor Associado de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) – Universidade de Brasília (UnB)

3. Cientista sênior da INOVA Diagnostics Inc., San Diego, Califórnia, EUA

4. Professora colaboradora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Endereço para correspondência: Licia Maria Henrique da Mota, SHIS QI 23 conjunto 02 casa 09, Lago Sul, CEP: 71660-020, Brasília - DF - Brasil, fone: (61) 3208-5568, fax: (61) 3245-1966 e-mail: licia@unb.br, liciamhota@yahoo.com.br

Apesar da descrição de diversos novos marcadores diagnósticos e prognósticos para a AR, sobretudo em sua fase precoce, o fator reumatoide (FR) ainda é o marcador sorológico mais utilizado para diagnóstico da AR inicial.⁴

O FR é encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes com AR estabelecida, sendo de grande importância para o diagnóstico e a predição de prognóstico da doença.⁴ A presença de FR é um dos sete critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1987⁵ e a sua detecção é variável, de acordo com o método de dosagem e com o isótipo.⁴ Apenas o isótipo IgM é pesquisado nos exames de rotina.

O FR, no entanto, apresenta uma série de limitações como marcador diagnóstico para a fase inicial da AR:⁴ há controvérsias quanto à sensibilidade, especificidade, correlação com prognóstico radiográfico e variação ao longo do tempo dos títulos dos sorotipos usualmente investigados: IgG, IgM e IgA.

O objetivo deste trabalho foi averiguar o comportamento dos diferentes sorotipos de FR (IgG, IgM e IgA), em avaliações seriadas ao longo de 36 meses, e sua correlação com a ocorrência de erosões radiográficas, em uma coorte de pacientes com diagnóstico de AR inicial.

PACIENTES E MÉTODOS

O método consiste em um estudo observacional, prospectivo, em que medidas de FR IgA, IgG e IgM foram registradas ao longo do tempo (36 meses) em pacientes com diagnóstico de AR inicial.

Foram avaliados 40 pacientes com o diagnóstico de AR inicial, acompanhados na Clínica de Artrite Reumatoide Inicial do Hospital Universitário de Brasília ao longo de três anos, incluídos no estudo de forma consecutiva.

Definiu-se AR inicial como a ocorrência de sintomas articulares compatíveis com a doença, com duração superior a seis semanas e inferior a 12 meses. O critério utilizado foi o diagnóstico clínico de AR, realizado pelo reumatologista, independentemente do preenchimento dos critérios classificatórios do ACR.

A titulação dos sorotipos de FR (IgG, IgM e IgA) foi realizada por ELISA⁶ (Quanta lite da INOVA Diagnostics Inc.), na avaliação inicial, e seriadamente ao longo de 36 meses (avaliações aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses). O teste de detecção foi semiquantitativo e foram considerados como pontos de corte de positividade valores superiores a 15 UI/mL (FR IgM e IgA) e 20 UI/mL (FR IgG).

Radiografias simples de mãos e punhos, pés e tornozelos foram realizadas anualmente (avaliação inicial aos 12, 24 e 36 meses); e os laudos, emitidos por um único radiologista,

que desconhecia o resultado das sorologias dos pacientes e a sequência dos exames. O laudo foi a presença ou a ausência de erosão.

Durante todo o acompanhamento, os pacientes receberam o esquema padrão de tratamento utilizado no serviço, incluindo drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) tradicionais e/ou terapia modificadora da resposta biológica, de acordo com a necessidade.

Para efeito de análise, aplicou-se um modelo de regressão de efeitos mistos, considerando-se como desfecho a ocorrência de erosões radiográficas, utilizando o seguinte modelo estatístico:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + b_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

onde: y_{ijk} é a medida dos títulos FR IgA, IgG ou IgM no tempo k , sobre o j -ésimo paciente do grupo i

$\mu + \alpha_i + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik}$ é a média dos títulos de FR IgA, IgG ou IgM do grupo i no tempo k

b_{ij} é o efeito aleatório associado com o paciente j no grupo i , $N(0, \sigma_B^2)$

ε_{ijk} é o erro aleatório associado com o paciente j , do grupo i no tempo k , com matriz de variância e covariância com intercepto aleatório (RI).

Optou-se pela utilização desse novo modelo estatístico, regressão de efeitos mistos, por se tratar de estudo em que os dados longitudinais apresentam estrutura hierárquica (medidas repetidas para o mesmo indivíduo). O modelo de regressão de efeitos mistos permite analisar dados longitudinais desbalanceados (medidas obtidas em cada indivíduo observadas em tempos diferentes) em estrutura hierárquica, incorporando a dependência e a estrutura de correlação dos erros.⁷ Considerou-se o nível de significância de 5%.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

RESULTADOS

Características da população estudada

Entre os 40 pacientes acompanhados com o diagnóstico de AR inicial, predominou o sexo feminino (36 pacientes, 90%), e a média de idade foi de 45,9 anos (21 a 71). A média da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico foi de 20,8 semanas (4 a 48), sendo que 19 pacientes (47,9%) tinham menos de 12 semanas de sintomas ao diagnóstico. Embora o preenchimento dos critérios do ACR não tenha sido considerado critério de definição de AR inicial nesse estudo,

33 pacientes (82,5%) preenchiam ao menos quatro critérios do ACR na primeira avaliação e 100% após 12 meses. A maioria dos pacientes (34 indivíduos, 85% da amostra) não havia recebido tratamento prévio para AR até o momento da avaliação inicial.

Não houve perda de seguimento de qualquer paciente durante os três anos de duração do estudo.

Presença de erosões radiográficas

Na avaliação inicial, 17 pacientes (42,5%) apresentavam ao menos uma erosão às radiografias de mãos e punhos, pés e tornozelos. Durante o seguimento, houve mudança nessa porcentagem (Figura 1), de modo que, após 36 meses de seguimento, 28 (70%) pacientes apresentavam pelo menos uma erosão.

Comportamento dos diferentes sorotipos de FR (IgG, IgM e IgA) nas avaliações seriadas e correlação com a ocorrência de erosões radiográficas

Na avaliação inicial, 21 pacientes (52,5%) foram positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR, sendo que 17 pacientes (42,5%) foram positivos para FR IgA, 12 (30%) para FR IgG e 20 (50%) para FR IgM, respectivamente. Dezesesseis pacientes (40% do total da amostra e 76,1% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos para mais de um sorotipo. Apenas dois pacientes (5% do total) foram negativos para FR IgM e positivos para FR IgA.

Análise descritiva de perfil por grupo

Analisou-se o comportamento do FR IgA, IgG e IgM ao longo do tempo (meses) de acordo com a presença ou ausência de erosão, conforme demonstrado na Figura 2.

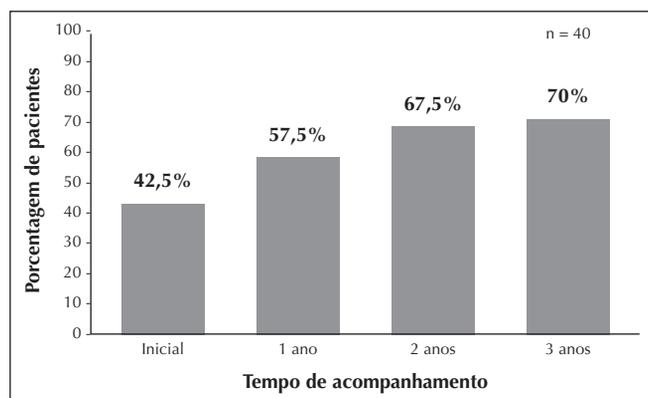


Figura 1. Evolução do perfil de erosões radiográficas: ocorrência de ao menos uma erosão radiográfica (radiografia de mãos e punhos, pés e tornozelos) na avaliação inicial e em acompanhamento seriado.

Entre aqueles pacientes com “erosão presente” no momento inicial ou ao longo da evolução (28 indivíduos), 18 (64,2%) eram positivos para ao menos um sorotipo de FR na avaliação inicial, sendo que 15 (53,5%) foram positivos para FR IgA, 8 (28,5%) para FR IgG e 17 (60,7%) para FR IgM. Dezesesseis pacientes (57,1% do total de pacientes com “erosão presente”) foram positivos para mais de um sorotipo de FR.

Já no grupo “erosão ausente” durante o acompanhamento (12 indivíduos), três pacientes (25%) apresentavam FR inicialmente positivo, sendo que em um dos casos encontrou-se apenas o sorotipo IgA e, nos demais, os três sorotipos de FR estavam presentes.

Conforme demonstrado na Figura 2 (análise descritiva), observou-se uma distribuição uniforme na titulação de FR IgA, IgM e IgG (de 0 a 10 UI/mL) nos pacientes do grupo “erosão ausente”, com exceção de dois casos, que apresentaram valores de todos os isótipos de FR acima dessa faixa (de 0 a 10 UI/mL), e de um indivíduo, que apresentou valores de FR IgG discrepantes para o grupo.

No grupo “erosão presente”, os títulos de FR IgA e FR IgG variaram de 10 a 200 UI/mL (Figuras 2A e 2B) e os de FR IgM, de 10 a 220 UI/mL (Figura 2C), sendo que os sorotipos IgA e IgM apresentaram valores estatisticamente superiores aos dos pacientes do grupo “erosão ausente” ($P < 0,05$ para ambos).

Análise da tendência estimada comparada com as médias observadas

Para melhor avaliar o comportamento dos sorotipos de FR ao longo do tempo, em relação à ocorrência de erosões radiográficas, foi feito o ajuste de modelo das tendências estimadas comparadas às médias observadas dos títulos de FR IgA, IgG e IgM por grupo (“erosão ausente” *versus* “erosão presente”), ao longo dos 36 meses de acompanhamento, conforme demonstrado na Figura 3.

Para o FR IgA (Figura 3A), o ajuste do modelo revelou que o efeito linear para o grupo “erosão ausente” não foi significativo ($P = 0,8048$), enquanto para o grupo “erosão presente” existiu uma tendência linear significativa ($P = 0,0013$), ou seja, os títulos de FR IgA tenderam a aumentar ao longo do tempo nos pacientes que apresentavam erosões. A diferença entre os títulos de FR IgA entre os dois grupos foi estatisticamente significativa em todos os períodos analisados, exceto na análise aos 12 meses, o que se deveu a um único valor isolado (discrepante) de um paciente que desviou a média para baixo no grupo com erosão.

No caso do FR IgG (Figura 3B), o padrão de comportamento foi semelhante para pacientes com ou sem erosão

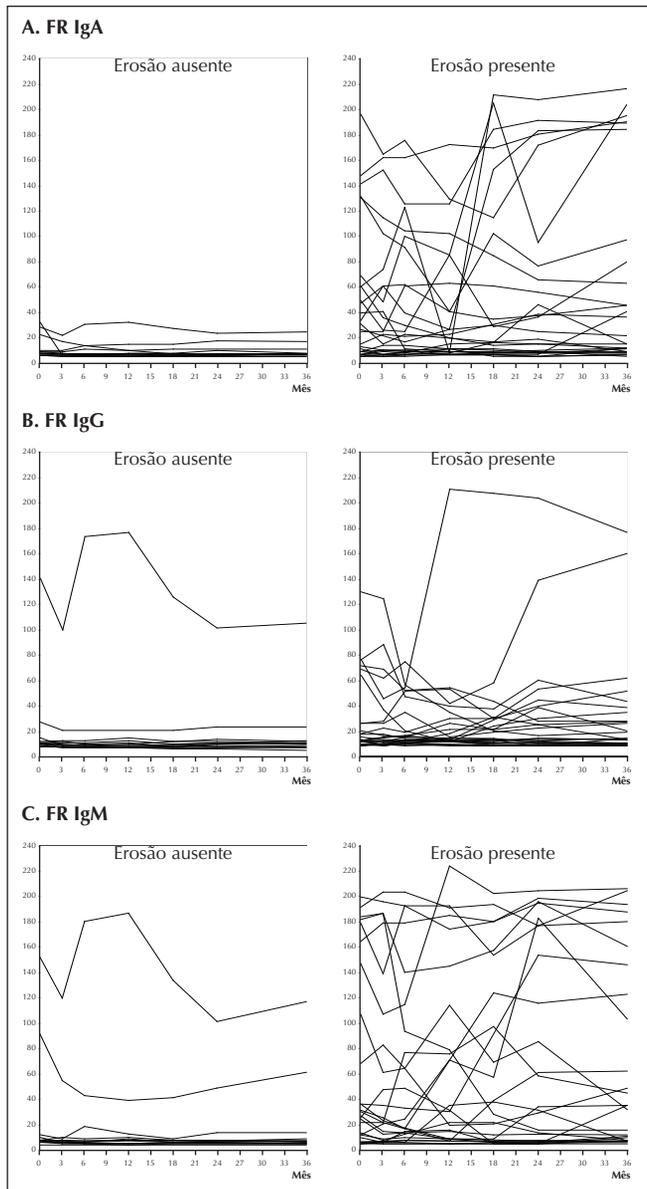


Figura 2. Gráfico do ajuste de modelo das tendências estimadas comparadas às médias observadas dos títulos de fator reumatoide (FR) IgA, IgG e IgM por grupo (“erosão ausente” versus “erosão presente”), ao longo de 36 meses de acompanhamento. Para o FR IgA (Figura 3A), o ajuste do modelo revela que o efeito linear para o grupo “erosão ausente” é não significativo ($P = 0,8048$), enquanto para o grupo “erosão presente” existe um tendência linear significativa ($P = 0,0013$), ou seja, títulos de FR IgA tendem a aumentar ao longo do tempo. A diferença entre os títulos de FR IgA nos dois grupos é significativa ($P < 0,05$) em todos os períodos analisados, exceto na análise aos 12 meses. No caso do FR IgG (Figura 3B), o padrão de comportamento é semelhante para pacientes com ou sem erosão radiográfica: o efeito linear não é significativo ($P = 0,2007$ e $P = 0,5833$, respectivamente), ou seja, os valores médios de IgG tendem a variar muito pouco ao longo do tempo. O ajuste do modelo para FR IgM (Figura 3C) também mostra que, para o grupo de pacientes sem erosão, os valores médios de FR IgM tendem a variar muito pouco ao longo do tempo ($P = 0,4728$), enquanto para o grupo com erosões há tendência positiva do efeito linear, quase significativa ($P = 0,0568$). A diferença entre os títulos de FR IgM nos dois grupos é significativa ($P < 0,05$) a partir do décimo segundo mês de seguimento (análise de regressão de efeitos mistos).

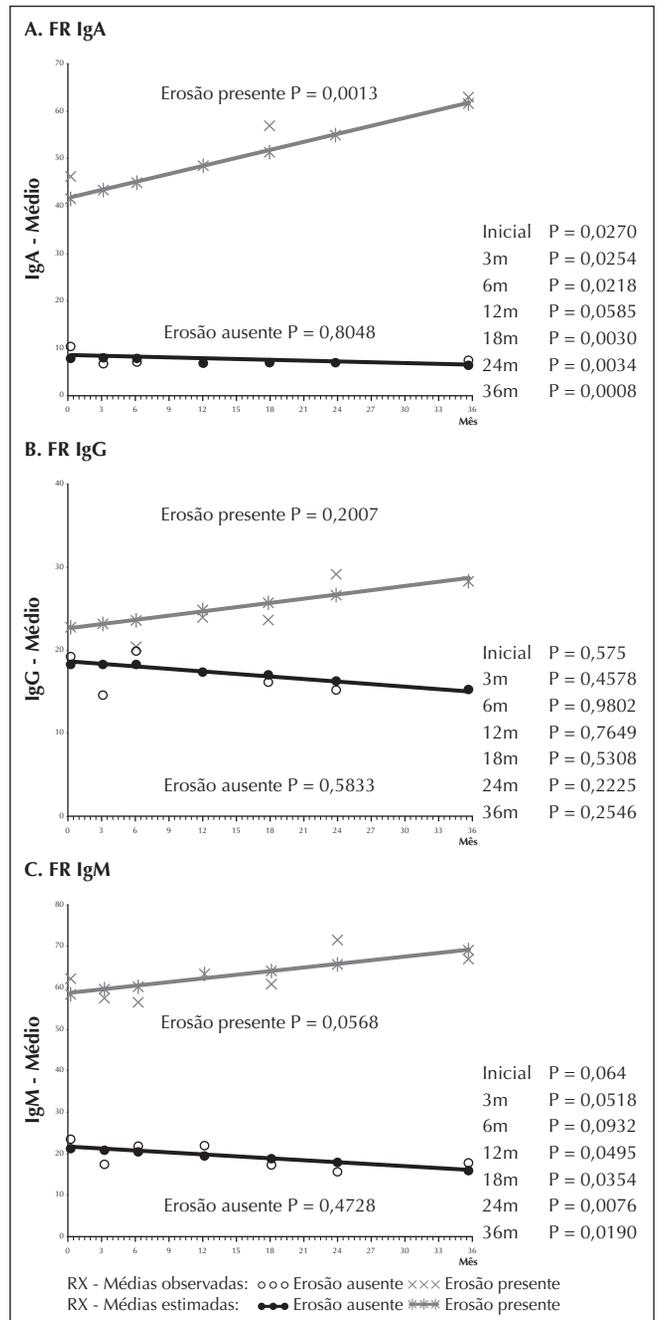


Figura 3. Gráfico de perfil por grupo: comportamento dos pacientes ao longo do tempo (meses - m) em relação às medidas de fator reumatoide (FR) IgA, IgG e IgM por grupo (“erosão ausente” versus “erosão presente”). Observa-se que os pacientes do grupo “erosão ausente” estão uniformemente distribuídos quanto à titulação de FR IgA, IgG e IgM (de 0 a 10 UI/mL). Já no grupo “erosão presente”, os pacientes apresentam diferentes comportamentos quanto à titulação de FR. Os títulos de FR IgA (Figura 2A) variaram de 10 a 200 UI/mL, apresentando valores superiores aos dos pacientes do grupo “erosão ausente”. Os títulos de FR IgG (Figura 2B) também variaram de 10 a 200 UI/mL no grupo “erosão presente”, mas não tendem a apresentar valores superiores em relação ao grupo “erosão ausente”. Os títulos de FR IgM (Figura 2C) variaram de 10 a 220 UI/mL nos pacientes com erosões, apresentando valores superiores em relação aos pacientes sem erosão (análise descritiva).

radiográfica e o efeito linear não foi significativo ($P = 0,2007$ e $P = 0,5833$, respectivamente), ou seja, os valores médios de FR IgG tendem a variar muito pouco ao longo do tempo tanto nos pacientes com quanto sem erosão. Não houve diferença estatística ($P > 0,05$) quanto aos títulos de FR IgG nos dois grupos (presença e ausência de erosões radiográficas) durante os 36 meses de acompanhamento.

O ajuste do modelo para FR IgM (Figura 3C) também mostra que, para o grupo de pacientes sem erosão, os valores médios de FR IgM tendem a variar muito pouco ao longo do tempo ($P = 0,4728$), enquanto para o grupo com erosões há tendência positiva do efeito linear, quase significativa ($P = 0,0568$). A partir do décimo segundo mês de seguimento, a diferença entre os títulos de FR IgM entre os dois grupos é significativa ($P < 0,05$).

DISCUSSÃO

A validade da pesquisa dos isótipos de FR na avaliação da AR inicial permanece questionável. Por exemplo, não está definida a existência de correlação entre os títulos dos diferentes isótipos de FR e o diagnóstico de AR, ou a relação entre a presença de algum sorotipo específico (ou de mais de um) e um prognóstico radiológico pior, bem como o comportamento dos diferentes isótipos de FR ao longo do tempo.

Embora haja controvérsia, foi sugerido que tanto FR IgM quanto FR IgA e IgG estão significativamente associados ao diagnóstico de AR.⁴ A positividade dos isótipos parece ser variável de acordo com a população estudada.⁸ No trabalho de Visser *et al.*⁹ a sensibilidade do ELISA para FR IgG, IgA e IgM foi de 72%, 44% e 69%, respectivamente, e a especificidade foi de 52%, 84% e 86%. A meta-análise de Nishimura *et al.*¹⁰ conclui que, para o FR IgM, a sensibilidade e a especificidade (com os respectivos intervalos de confiança – IC) foram 69% (IC: 65% a 73%) e 85% (IC: 82% a 88%). Os resultados para FR IgG e IgA foram similares.

Em nosso estudo, observou-se FR IgM em 49,23%, IgA em 43% e IgG em 29,2% dos pacientes com diagnóstico de AR e menos de 12 meses de duração de sintomas, taxas similares às referidas em outros trabalhos, como o de Vittecoq *et al.*,⁸ que descreveu a presença de FR IgM em 51%, FR IgA em 36% e FR IgG em 32% de pacientes com diagnóstico de AR de menos de dois anos de duração.

O FR IgM é um marcador útil para discriminar pacientes com poliartrite que evoluirá ou não para AR.^{8,11-14} Já as propriedades diagnósticas do FR IgA e IgG são questionadas.^{8,12,15-17}

Alguns autores têm reportado resultados conflitantes quanto ao fato de FR IgG e IgA serem possíveis melhores marcadores

prognósticos que FR IgM para a AR.¹⁸⁻²² Na meta-análise de Nishimura *et al.*¹⁰ não foram encontradas maiores diferenças entre os três sorotipos.

Rantapää-Dahlqvist *et al.*,⁶ em amostras de sangue obtidas antes do início da AR (doadores de sangue), demonstraram que a presença dos três isótipos, e em especial de FR IgA, era um preditor da ocorrência de AR. FR IgA e IgM foram detectados em soros estocados até 18 anos antes do diagnóstico de AR.¹⁹

Em nosso estudo, a pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não pareceu contribuir para o diagnóstico de AR inicial.

O FR é reconhecidamente um dos marcadores imunológicos associados a um pior prognóstico na AR,²⁰ incluindo uma evolução radiológica mais grave da doença.²¹⁻²⁴ Por outro lado, os estudos não são tão claros quanto à importância dos outros isótipos de FR como preditores da ocorrência de erosão em pacientes com diagnóstico precoce de AR.

Di Franco *et al.*²⁵ correlacionaram os níveis de FR IgA, IgG e IgM com a ocorrência de erosões à ressonância magnética, mas não em radiografias simples. Visser *et al.*⁹ demonstraram que a especificidade de todos os isótipos de FR na discriminação entre AR não erosiva ou erosiva após dois anos de evolução foi baixa (FR IgG: 41%, IgA: 44% e IgM: 47%) e que os isótipos IgG e IgA não foram úteis para o diagnóstico de AR e predição de doença erosiva.

A maioria dos autores concorda que a presença do FR IgM é um preditor independente da ocorrência de erosão radiográfica.^{26,27} Outros trabalhos sugerem que elevadas concentrações séricas de FR IgA podem ser um marcador precoce e confiável de evolução para formas erosivas da AR.^{28,29} Títulos elevados de FR IgG também já foram considerados determinantes de pior prognóstico radiográfico.²⁷

A respeito da possível associação entre os títulos dos sorotipos de FR e o prognóstico radiológico, nossos resultados demonstraram que, na análise puramente descritiva, títulos mais altos dos três sorotipos são observados nos pacientes mais graves, com erosões radiográficas. No entanto, ao longo do acompanhamento, apenas os valores médios mais elevados dos títulos de FR IgA (desde a primeira avaliação) e FR IgM (a partir do primeiro ano de seguimento), se correlacionaram estatisticamente à ocorrência de erosões. A presença de FR IgG não foi capaz de prever, nem no momento inicial, nem durante o acompanhamento, a ocorrência da forma erosiva da AR.

Quanto ao comportamento dos títulos dos diferentes isótipos de FR ao longo do tempo, procurou-se determinar se variações em seus títulos poderiam prever melhor ou pior prognóstico radiográfico.

Variações nos títulos de diferentes isotipos de FR durante o seguimento de pacientes com AR foram observadas, sobretudo em trabalhos que avaliaram a influência de terapêuticas específicas sobre os títulos de FR.^{16,30-32}

Swedler *et al.*¹⁶ demonstraram que houve declínio contínuo dos três sorotipos de FR em pacientes em tratamento com sais de ouro. Anteriormente Lemm *et al.*³⁰ haviam publicado que os títulos de FR IgG parecem ser um bom parâmetro para o curso do controle da AR sob terapia com sais de ouro.

Bobbio-Pallavicini *et al.*³¹ observaram que, em pacientes em tratamento com infliximabe, embora a proporção de indivíduos positivos para FR se mantenha estável ao longo do tempo, a mediana dos títulos de FR sofre redução progressiva. Os mesmos autores posteriormente relataram que, em pacientes em uso de infliximabe e DMARDs, o tratamento resultou em redução precoce e significativa dos títulos de FR IgA e IgM, mas não de FR IgG, sendo o decréscimo de IgM sustentado.³²

Em contraposição, em nosso trabalho observamos que o FR IgA mostrou um comportamento evolutivo claramente distinto nos pacientes que apresentaram ou não erosões radiográficas, o que não havia sido relatado anteriormente. Os títulos de FR IgA aumentaram ao longo do tempo entre os pacientes que apresentaram erosões e se mantiveram estáveis nos demais, embora ambos os grupos tenham recebido, desde o diagnóstico precoce, tratamento com DMARDs, incluindo terapia biológica.

O comportamento de FR IgM foi similar ao de FR IgA, mas não houve significância estatística. Talvez o aumento da casuística estudada ou do tempo de seguimento permita maiores conclusões sobre o assunto. Os títulos de FR IgG não sofreram variação ao longo do tempo.

Essas mudanças dos títulos de FR durante o seguimento de pacientes têm um significado ainda incerto. É possível que o aumento dos títulos de FR IgA durante os três anos de seguimento, observado apenas nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas, seja um marcador de mau prognóstico em uma população com evolução grave. A presença de erosões radiográficas evoluiu de 42,5% na avaliação inicial para 70% no terceiro ano, a despeito do tratamento precoce (47,9% dos pacientes iniciaram acompanhamento e tratamento com até 12 semanas de sintomas articulares).

Esse comportamento do FR IgA, distinto dos demais sorotipos, pode ter implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Devido ao número limitado de indivíduos avaliados e aos vários subesquemas de tratamento utilizados, não foi possível avaliar a influência do uso dos DMARDs sobre a evolução radiográfica. Sabe-se que o uso precoce de terapia adequada para a AR, convencional ou biológica, poderia inibir o surgi-

mento de erosões. Esse poderia ser um fator de confusão na avaliação do desfecho de evolução radiográfica na população avaliada nesse estudo.

CONCLUSÕES

Os resultados desse trabalho nos permitem concluir que:

- 1) Pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumenta a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribui para o diagnóstico de AR;
- 2) A estabilidade observada do FR IgM ao longo do tempo não justifica solicitações repetidas do FR durante a evolução da AR;
- 3) Títulos mais altos dos três sorotipos são observados nos pacientes mais graves, com erosões radiográficas, mas apenas os valores médios mais elevados dos títulos de FR IgA (desde a primeira avaliação) e FR IgM (a partir do primeiro ano de seguimento) se correlacionaram estatisticamente à ocorrência de erosões;
- 4) FR IgA apresenta um comportamento claramente distinto nos pacientes que apresentam ou não erosões radiográficas, o que pode ter implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Investigações em coortes maiores de pacientes com AR inicial, com seguimento mais longo, são necessárias para avaliar as características das variações dos títulos dos isotipos de FR durante a evolução da doença, sua correlação com o prognóstico radiológico e influência de terapêuticas específicas.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor RB trabalha para a INOVA Diagnostics Inc., onde foram realizados os testes sorológicos. RB não teve acesso aos dados clínicos dos pacientes previamente aos resultados dos exames. Este estudo foi apoiado pela FINATEC (Santos-Neto LL: 129/2008 - Universidade de Brasília). Os demais autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Francisco Aires Corrêa Lima, Dr. Rodrigo Aires Corrêa Lima, Dra. Ana Patrícia de Paula, Professor Cezar Kozak Simaan, Dr. José Antonio Braga da Silva, Dr. Hermes Matos Filho, Dra. Regina Alice von Kircheheim, Dra. Luciana Alves Almeida, Dra. Talita Yokoy Souza, Dra. Jamille Nascimento Carneiro e Dra. Francieli Sousa Rabelo, pelo encaminhamento dos pacientes avaliados, e ao Dr. Paulo Sérgio Mendlovitz, pela realização dos exames radiográficos.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Lard LR, Visser H, Seyer I, Horst-Bruinsma IEV, Zwinderman AH, Breedveld FC *et al.* Early *versus* delayed treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
2. Hoving JL, Bucbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S *et al.* A comparison of magnetic resonance imaging, sonography and radiographic of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663-75.
3. Haque UJ, Bathon JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005;19:179-89.
4. Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005;38:11-6.

5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
6. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
7. Fitzmaurice GM, Ravichandran C. A primer in longitudinal data analysis. *Circulation* 2008;118:2005-10.
8. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A *et al.* Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology* 2003;42:939-46.
9. Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:157-61.
10. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
11. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revised rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991;34:951-60.
12. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB *et al.* Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:155-65.
13. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-84.
14. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:295-303.
15. Procaccia S, Gasparini A, Colucci A, Lanzanova D, Bianchi M, Forcellini P *et al.* ELISA determined IgM, IgG and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and in other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:335-42.
16. SwedLer W, Wallman J, Froelich CJ, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1037-44.
17. van Leeuwen MA, Westra J, van Riel PL, Limburg PC, van Rijswijk MH. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995;24:146-53.
18. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated Peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2074-6.
19. Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE *et al.* Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis* 2008;67:860-6.
20. Morel J, Cobe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005;19:137-46.
21. Combe B, Dougados M, Gouille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J *et al.* Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-43.
22. Young A, Corbett M, Winfield J, Jaqueremada D, Williams P, Papasavvas G *et al.* A prognostic index for erosive changes in the hands, feet, and cervical spines in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:94-101.
23. Paimela L, Alosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1146-50.
24. Brennan P, Harrison B, Barrett E, Chakravarty K, Scott D, Silman A *et al.* A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:471-6.
25. Di Franco M, Spadaro A, Mauceri MT, Cortese A, Guerrisi R, Ciocci A. Relationship of rheumatoid factor isotype levels with joint lesions detected by magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:251-5.
26. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Ødegård S, Haavardsholm EA, Mowinckel P *et al.* High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.
27. Wagner E, Ammer K, Kolarz G, Wagner E, Ammer K, Kolarz G *et al.* Predicting factors for severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007;27:1041-8.
28. Ates A, Kinikli G, Turgay M, Akay G, Tokgöz G. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2007;26:538-45.
29. Berglin E, Johansson T, Sundin U, Berglin E, Johansson T, Sundin U *et al.* Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-8.
30. Lemm G, Ruschen S, Warnatz H. An ELISA for IgA-IgG and IgM-RF measurement. II. RF in several disease and control groups and under gold therapy in RA. *Scand J Rheumatol Suppl* 1988;75:256-60.
31. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R264-72.
32. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C *et al.* High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:302-7.