

SAMUEL BRIGHENTI BERGAMASCHI

**MARCADORES TUMORAIS EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

SAMUEL BRIGHENTI BERGAMASCHI

**MARCADORES TUMORAIS EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinheiro

Orientador: Prof. Dr. Edelson Flavio Morato

Co-orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

“Nada se obtém sem esforço; tudo pode se conseguir com ele”

Ralph Emerson

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Luiz Bergamaschi e Maria Lúcia Brighenti Bergamaschi , pelo amor e incentivo em todas as etapas de minha vida.

À minha irmã, Manuella Brighenti Bergamaschi, pelo apoio prestado.

Ao Dr. Ivânio Alves Pereira, exemplo de médico e de pessoa.

Ao Dr. Edelton Flavio Morato, professor e amigo de todos os alunos do curso de Medicina.

À Dra. Adriana Fontes Zimmermann, pelo auxílio na coleta de dados.

À Dra. Maria Luiza Bazzo, pelo suporte na realização dos exames necessários ao projeto.

RESUMO

Objetivos: Investigar os níveis de marcadores tumorais em pacientes com Artrite Reumatóide (AR), e sua associação com nível de atividade da doença e presença de neoplasias.

Método: Trata-se de um estudo caso-controle entre pacientes com AR e controles. Foram analisados os níveis séricos de marcadores tumorais, parâmetros clínicos e laboratoriais em 100 pacientes com diagnóstico de AR pelos critérios do ACR, comparados com 89 indivíduos do grupo controle. Testes de associação entre níveis de marcadores tumorais, com valores de velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e parâmetros clínicos foram realizados. Um $p < 0,05$ foi adotado como significativo estatisticamente.

Resultados: Níveis elevados e anormais de CEA e CA 19-9 foram mais frequentes nos pacientes com AR ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os demais marcadores. Valores de CEA alterado foram encontrados com maior frequência nos pacientes com hemossedimentação elevada. Não houve correlação entre os níveis dos demais marcadores tumorais e os valores de VHS, PCR ou quanto à atividade de doença medida pelo DAS 28.

Conclusões: Marcadores tumorais como CEA e CA 19-9 são mais frequentemente anormais em pacientes com AR, e não estão associados à presença de neoplasia. A pesquisa desses testes em pacientes com AR deve ser desencorajada. Não se observou diferença quanto ao CA 125 e CA 15-3.

ABSTRACT

Objective: To investigate the levels of tumor markers in patients with Rheumatoid Arthritis (RA), and its association with disease activity level and presence of neoplasms.

Method: This is a case-control study among patients with RA and controls. We analyzed the serum levels of tumor markers, clinical and laboratorial parameters in 100 patients with RA by the ACR criteria, and compared with 89 individuals from the control group. Association tests between tumor markers levels, with erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were made. The association between the levels of tumor markers and clinical parameters was investigated also. We adopted as a statistical significance $p < 0,05$.

Results: Patients with RA had higher levels of CEA compared with individuals from the control group ($p < 0,05$). The presence of abnormal levels of CA 19-9 was also more frequent among the patients with RA ($p < 0,05$). No difference was found for others tumor markers. Abnormal CEA levels were more common in patients with increased ESR. There were no correlation between the other tumor markers and the values of ESR, CRP and DAS 28.

Conclusion: The level of CEA is higher in patients with RA. Abnormal CEA and CA 19-9 levels are more frequent in RA patients also. These increases were not related to inflammatory activity and don't reflect the presence of neoplasms. No difference was not with the levels of CA 125 and CA 15-3. Therefore, we recommend not to use these markers in patients with RA for investigation of cancer.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ACR | American College of Rheumatology |
| AR | Artrite Reumatóide |
| CAM | Molécula de Adesão Celular |
| CEA | Antígeno Carcinoembrionário |
| DAS 28 | Disease Activity Score in 28 joints |
| DM | Diabetes Mellitus |
| ES | Esclerose Sistêmica |
| FR | Fator Reumatóide |
| HU | Hospital Universitário |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HLA | Antígeno Leucocitário Humano |
| IC | Intervalo de Confiança |
| IL | Interleucinas |
| LES | Lúpus Eritematoso Sistêmico |
| LH | Linfoma de Hodgkin |
| LNH | Linfoma Não-Hodgkin |
| MCV | Vimentina Citrulinada Mutada |
| PCR | Proteína C-Reativa |
| RC | Razão de Chances |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE..... | 10 |
| TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AR ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE AR DO NÚCLEO DE REUMATOLOGIA DO HU/UFSC..... | 11 |
| TABELA 3 – COMORBIDADES MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM AR ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE REUMATOLOGIA DO HU/UFSC..... | 12 |
| TABELA 4 – PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ATIVIDADE DA DOENÇA E MARCADORES TUMORAIS NOS PACIENTES COM AR E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE..... | 13 |
| TABELA 5 – PRESENÇA DE NÍVEIS ANORMAIS DE VHS, PCR, CEA, CA 125, CA 19-9 E CA 15-3 NOS PACIENTES COM AR E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE..... | 14 |
| TABELA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE OS MARCADORES TUMORAIS CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, IDADE E TABAGISMO NOS PACIENTES COM AR..... | 15 |
| TABELA 7 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES COM CEA ELEVADO EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE VHS ELEVADO..... | 16 |
| TABELA 8 – NEOPLASIAS ENCONTRADAS NOS PACIENTES COM AR..... | 17 |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--|----|
| ANEXO I – CRITÉRIOS DA ACR 1987 PARA DIAGNÓSTICO DE AR | 26 |
| ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO..... | 27 |
| ANEXO III – PROTOCOLO DO ESTUDO MARCADORES TUMORAIS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE..... | 29 |

LISTA DE APÊNDICES

| | |
|--|-----------|
| APÊNDICE I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA..... | 30 |
| APÊNDICE II – FICHA DE AVALIAÇÃO | 31 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| FALSA FOLHA DE ROSTO..... | i |
| FOLHA DE ROSTO..... | ii |
| DEDICATÓRIA..... | iii |
| AGRADECIMENTOS..... | iv |
| RESUMO..... | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | vii |
| LISTA DE TABELAS..... | viii |
| LISTA DE ANEXOS..... | ix |
| LISTA DE APÊNDICES..... | x |
| SUMÁRIO..... | xi |
| | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 Aspectos Clínicos da Artrite Reumatóide..... | 1 |
| 1.2 Diagnóstico da Artrite Reumatóide..... | 2 |
| 1.3 Inflamação e Câncer..... | 2 |
| 1.4 Artrite Reumatóide e Câncer..... | 3 |
| 1.5 Marcadores Tumorais e Câncer..... | 3 |
| 2 OBJETIVOS..... | 6 |
| 3 MÉTODOS..... | 7 |
| 3.1 Delineamento da pesquisa..... | 7 |
| 3.2 Local..... | 7 |
| 3.3 Amostra..... | 7 |
| 3.4 Procedimentos técnicos e coleta de dados..... | 8 |
| 3.5 Tratamento dos Dados e Análise estatística..... | 8 |
| 3.6 Aspectos Éticos..... | 9 |
| 4 RESULTADOS..... | 10 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 17 |
| 6 CONCLUSÕES..... | 20 |

| | |
|--|-----------|
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 21 |
| NORMAS ADOTADAS..... | 25 |
| ANEXOS..... | 26 |
| APÊNDICES..... | 30 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Aspectos Clínicos da Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, cujo principal alvo é a membrana sinovial. A AR se caracteriza por afetar de forma simétrica as pequenas articulações de mãos e pés¹. A doença causa uma inflamação da membrana sinovial, com produção excessiva de líquido sinovial e proliferação celular dos tecidos sinoviais. O caráter crônico e destrutivo leva à importante limitação funcional, com perda da capacidade laboral e qualidade de vida².

A prevalência da doença é estimada em 1%, com pico de início entre 30 e 55 anos. Afeta mais mulheres que homens na proporção de 2 a 3 mulheres para 1 homem. Tem uma incidência anual estimada em 0,02-0,05 casos para cada 100 habitantes/ano³.

A etiologia da AR não é completamente estabelecida, sendo proposta uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Existe uma concordância entre gêmeos idênticos de 12 a 15%, superior à prevalência de 1% da doença na população geral. Existe também uma forte relação entre AR e o Antígeno Leucocitário Humano (HLA), principalmente o HLA-DR4, além dos genes PTPN22 e PADI4, dados que falam a favor de um componente genético⁴. Os fatores ambientais associados são o tabagismo, sílica, óleo mineral e infecções periodontais⁵.

A AR não é apenas uma doença articular, mas sim uma doença inflamatória sistêmica, e apresenta diversas manifestações extra-articulares. Entre elas estão: nódulos subcutâneos, Síndrome de Sjögren, vasculite, pneumonite intersticial, entre outros. Essas manifestações são mais comuns em paciente com Fator Reumatóide (FR) e Anti-MCV positivos, especialmente quando em títulos maiores, mais comumente em altos títulos⁶.

O FR é uma imunoglobulina, geralmente do tipo IgM, direcionada à porção Fc da imunoglobulina humana. Os pacientes com AR são divididos quanto a sua presença em soropositivos, quando FR presente, e soronegativos, quando FR ausente. O FR é encontrado no sangue de 70-80% dos pacientes⁷.

1.2 – Diagnóstico da Artrite Reumatóide

O diagnóstico da AR baseia-se em critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. A Sociedade Brasileira de Reumatologia, através do “Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide”, utiliza para o diagnóstico os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os critérios são: 1- rigidez matinal por mais de uma hora; 2- artrite de três ou mais áreas - pelo menos três áreas articulares, com edema de partes moles ou derrame articular, vistos pelo médico; 3- artrite de articulações das mãos; 4- artrite simétrica; 5- nódulo reumatóide; 6- FR sérico; 7- Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações em radiografias de mãos e punhos ⁸. A presença de quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas. Os critérios de 2 a 5 devem ter sido vistos por um médico ^{8,9}.

Recentemente, o ACR publicou os critérios atualizados para diagnóstico da AR ¹⁰, porém, por ter sido publicado após o início do trabalho, foram mantidos os critérios anteriores.

O diagnóstico precoce é de fundamental importância pois o controle adequado da atividade da doença permite prevenir danos e deformidades irreversíveis, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes ^{8,9,11}.

1.3 – Inflamação e Câncer

A relação entre câncer e inflamação foi sugerida já em 1863, pelo patologista alemão Virchow, que sugeriu que o câncer se origina de locais onde há inflamação crônica ^{12,13}. Atualmente, essa relação entre inflamação, câncer e imunidade é amplamente aceita. A inflamação recorrente ou persistente, através de mecanismos como dano ao DNA, estímulo à proliferação celular, liberação de citocinas e fatores de crescimento, afeta o processo de carcinogênese ^{12,13,14}.

Vários modelos específicos de associação já foram propostos, como o câncer colorretal em pacientes com doença intestinal inflamatória, doença do refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett levando ao adenocarcinoma de esôfago, carcinoma de vesícula biliar secundário à colecistite crônica ¹².

1.4 – Artrite Reumatóide e Câncer

As doenças reumatológicas, devido ao seu caráter inflamatório crônico e sistêmico, podem aumentar o risco para o desenvolvimento de tumores¹⁵. Possíveis fatores para explicar essa relação são: 1- a doença autoimune propriamente dita; 2- a etiologia comum à malignidade, como fatores genéticos, vírus (Epstein-Barr, retrovírus), tabagismo. Todavia, por serem doenças tratadas frequentemente com agentes imunossupressores, a diferenciação entre o risco aumentado para neoplasia devido à doença em si, ou o tratamento, torna-se difícil¹⁶.

Vários estudos foram realizados para identificar um risco aumentado de neoplasia em pacientes com AR^{16,17,18}. Uma meta análise mostrou um risco geral discretamente aumentado de neoplasia (OR 1,01- 1,09). Houve também diferenças significativas entre tipos específicos de neoplasias.

As evidências mostram uma maior prevalência de doenças linfoproliferativas, tanto Linfoma não-Hodgkin (LNH) quanto Linfoma de Hodgkin (LH). As hipóteses aventadas para explicar essa diferença foram: uma seleção de clones predispostos à transformação maligna devido à estimulação imunológica persistente, e uma queda na função e número de linfócitos T supressores¹⁸.

O risco de tumor de pulmão também foi maior, sendo que as possíveis causas são: a relação entre a AR e tabagismo, além da presença de doença intersticial pulmonar. Já o risco de câncer colorretal está diminuído, sendo a explicação mais provável o uso frequente de antiinflamatórios não-esteroidais e inibidores da ciclooxigenase-2 pelos pacientes com AR. Esses medicamentos comprovadamente reduzem o risco de aparecimento desse tipo específico de neoplasia. A incidência de câncer de mama também está levemente reduzido, também provavelmente relacionado ao uso de AINES¹⁸.

1.5 – Marcadores Tumorais e Câncer

Marcadores tumorais são substâncias dosadas no sangue, que são produzidas por células tumorais, mas também em condições benignas. Esses exames tem ganhado espaço no acompanhamento de pacientes com malignidades¹⁹.

O Antígeno carcinoembrionário (CEA), é um dos primeiros marcadores a ter sido identificado (Goldman), já em 1965. O CEA consiste de uma glicoproteína de cadeia simples,

com 641 amino-ácidos, com peso molecular de 150-300 kDa. Pertence à superfamília das moléculas de adesão celular (CAM)¹⁹.

O CEA está elevado na maioria dos adenocarcinomas, principalmente quando há metástases à distância. Quase nunca se encontra elevado em malignidades iniciais. Várias doenças benignas podem elevar seus níveis, como por exemplo: hepatites, cirrose, doenças intestinais inflamatórias pancreatite, bronquite e doenças renais. O seu nível também está elevado em fumantes^{19, 20, 21}.

As suas utilizações são: monitorar a cura após ressecção de tumores colorretais, monitorar a resposta à terapia em casos já avançados também de cancer colorretal. Também pode ser útil em outras malignidades do trato gastrointestinal, como um marcador inespecífico de adenocarcinomas^{19, 20, 21}.

O CA 125 representa a proteína Muc16, que possui peso molecular entre 200 e 400 kDa, sem função fisiológica estabelecida. Encontra-se elevado em neoplasias epiteliais de ovário. Possui uma sensibilidade de 50 a 60% para doença em estágio 1, e 90% para doença em estágio 2. Sua especificidade, porém, é muito baixa para ser utilizado como screening, principalmente na população pre-menopausa. Além do período menstrual, outras condições que podem elevar seus níveis são: endometriose, pancreatite aguda, cirrose, doença inflamatória pélvica. Estratégias de detecção precoce com uso de Ca 125 estão em estudo. Atualmente, seus usos recomendados são: 1- caracterização de massas pélvicas, entre benignas e malignas em mulheres pós-menopausa; 2- monitorar resposta à quimioterapia no câncer de ovário; 3- estimar prognóstico, através da velocidade de queda do nível após início da terapia^{22, 23, 24}.

O CA 19-9 é também uma mucina, que pode estar envolvido na adesão celular. Encontra-se elevado em tumores pancreáticos, gástricos e colorretais. Condições benignas que podem também elevar seus níveis são pancreatite, icterícia hepatocelular, cirrose e colangite. Estima-se que 10% da população não é capaz de expressar esse antígeno²⁵. O CA 19-9 é utilizado no diagnóstico do câncer de pâncreas. Uma meta análise com 2283 pacientes mostrou sensibilidade de 79% e especificidade de 82%, sendo assim um auxiliar no diagnóstico dessa neoplasia. Também pode ser utilizado na monitorização da terapia nos pacientes com câncer de pâncreas²⁶.

O CA 15-3 é uma glicoproteína produzida pelo gene Muc-1, no cromossomo 1. Possíveis funções dessa substância são: ativação do oncogene ras, adesão das células tumorais ao endotélio vacular, imunossupressão e resistência a drogas citotóxicas. Seus níveis estão elevados em pacientes com cancer de mama, principalmente quando há metástases à

distância. Doenças benignas da mama e do fígado podem elevar seus níveis. Por possuir uma sensibilidade muito baixa, na faixa de 9% no estágio I e 19% no estágio II, não é utilizado no diagnóstico do câncer de mama. Seu valor é na detecção de recorrência e na monitorização do tratamento das pacientes com câncer de mama avançado^{27, 28, 29, 30}.

2. OBJETIVOS

Avaliar os níveis séricos dos marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3 nos pacientes com AR, e sua relação com o nível de atividade da doença.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, observacional controlado, que analisou os níveis séricos de marcadores tumorais de uma coorte de pacientes com AR (grupo 1) , comparando com um grupo controle de indivíduos sem AR (grupo 2).

3.2 Local

Ambulatório de AR do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade de Santa Catarina (HU / UFSC).

3.3 Amostra

O grupo 1 constou de 100 pacientes com o diagnóstico de Artrite Reumatóide. O grupo 2 constou de 89 indivíduos voluntários sem AR.

3.3.1 Critérios de inclusão

3.3.1.1 Grupo de estudo (grupo 1)

O grupo 1 foi constituído de 100 pacientes portadores de AR, diagnosticados utilizando os critérios do ACR de 1987 (anexo 1). Após concordarem em participar do estudo assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram entrevistados pelo pesquisador para preenchimento do protocolo.

3.3.1.2 Grupo Controle (grupo 2)

O grupo 2 foi constituído de 89 indivíduos voluntários saudáveis. Após assinarem o TCLE (anexo 2), foram entrevistados pelo pesquisador, para preenchimento do protocolo de pesquisa.

3.3.2 Critérios de exclusão

3.3.2.1 Grupo de estudo (grupo 1)

Foram excluídos do estudo: 1- pacientes que não assinaram o TCLE; 2- pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna no momento da inclusão.

3.3.2.2 Grupo controle (grupo 2)

Foram excluídos do estudo : 1- pacientes que não assinaram o TCLE; 2- pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna no momento da inclusão; 3- pacientes com diagnóstico de doença reumatológica, ou em investigação por suspeita de doença reumatológica.

3.4 Procedimentos técnicos e coleta de dados

O protocolo aplicado(anexo 3), aos pacientes consiste em questionário contendo dados clínicos, epidemiológicos e resultados dos seguintes exames laboratoriais: CEA (Quimiluminescência- IMMULITE 2000- Siemens), CA 125 (Quimiluminescência- IMMULITE 2000- Siemens), CA 19-9 (Quimiluminescência- IMMULITE 2000- Siemens), CA 15-3 (Quimiluminescência- IMMULITE 2000- Siemens), VHS (método Westergreen) e PCR (nefelometria- Behring 100). Para os pacientes do grupo 1 foram também solicitados FR (nefelometria- Behring 100) e Anticorpo Contra Vimentina Citrulinada Mutada - Anti-MCV (ELISA). Os valores de referência adotados foram os fornecidos pelo fabricante. Os exames foram realizados no laboratório central do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os pacientes o grupo 1 que apresentaram marcadores tumorais alterados foram investigados através de raio x de tórax, mamografia, colonoscopia, endoscopia digestiva alta e ultrassom abdominal total de acordo com o tipo de marcador tumoral alterado e julgamento clínico.

3.5 Tratamento dos Dados e Análise Estatística

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados ao tipo e à escala das mesmas (qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher ou teste t de Student). Foram calculadas as razões de chances (RC) entre casos e controles e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.²²

As análises foram realizadas através do aplicativo SPSS.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob número 275/2009, apresentado em 28 de Setembro de 2009.

4. RESULTADOS

A análise comparativa das características demográficas entre os 100 pacientes com AR e os 89 pacientes incluídos no grupo controle não apresentou diferenças estatísticas significativas em relação ao sexo, tabagismo, diabetes. A idade média dos pacientes com AR foi de 55,1 anos, com um DP de $\pm 12,3$ anos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre casos e controles (tabela 1). Houve diferença no que diz respeito à presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) entre os dois grupos, sendo mais comum nos pacientes com AR (57% contra 10,1%), com $p < 0,001$.

TABELA 1 - Características demográficas dos pacientes com AR e indivíduos do grupo controle:

| | AR (n=100) | CONTROLE (n=89) | p |
|--|-----------------------------|----------------------------------|----------|
| Idade (anos) \pm DP§ | 55,1 \pm 12,3 | 52,6 \pm 13,5 | 0,198 |
| Sexo Feminino | 89 (89) ‡ | 80 (89,9) ‡ | 0,306¶ |
| Tabagistas | 14 (14) ‡ | 13 (14,6) ‡ | 0,534¶ |
| HAS* | 57 (57) ‡ | 9 (10,1) ‡ | <0,001¶ |
| DM† | 9 (9) ‡ | 5 (5,6) ‡ | 0,273¶ |

* HAS= hipertensão arterial sistêmica

† DM= diabetes mellitus.

‡ Frequência (percentual)

§ DP = desvio padrão

|| Significância estatística avaliada pelo Teste t de student

¶ Significância Estatística Avaliada pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Quanto aos aspectos clínicos dos pacientes com AR, o tempo médio de doença foi de 13,7 \pm 7,9. No grupo de estudo, 55,1 % possuíam FR positivo e 44,9% não reagente no momento da inclusão. Dos pacientes estudados, 62% possuíam anticorpo anti-vimentina citrulinada mutada (anti-MCV) presente, 23% eram negativos, e 15% não realizaram o exame. Conforme tabela à seguir (Tabela 2).

TABELA 2- Dados clínicos dos pacientes atendidos no ambulatório de AR do Núcleo de Reumatologia do HU/UFSC

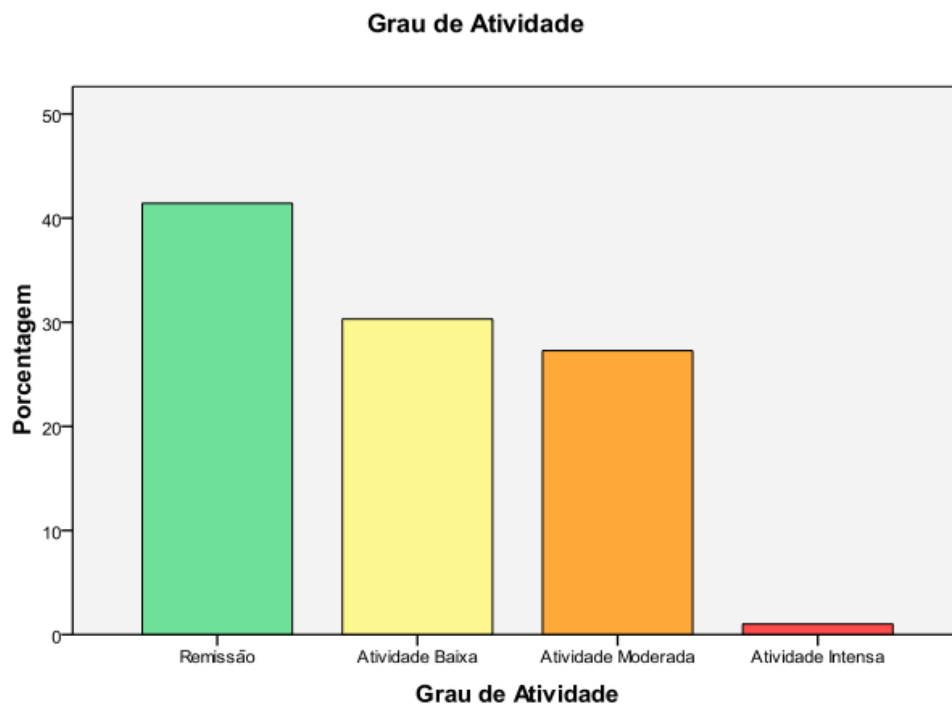
| Variável | n = 100 |
|-----------------------------------|-----------|
| Tempo médio de doença(anos) ± DP* | 13,7 ±7,9 |
| Fator Reumatóide Positivo | 55 (55)‡ |
| Anti-MCV Positivo | 62 (62)‡ |

*Valor médio e desvio padrão

‡ Porcentagem

Em relação ao grau de atividade da doença utilizando o DAS 28, 41% encontravam-se em remissão, 31% em atividade baixa, 27% atividade moderada e 1% em atividade intensa. Conforme figura à seguir. (Figura 1).

FIGURA 1: Nível de atividade de doença medido através do DAS 28 nos pacientes com AR atendidos no Ambulatório de AR do Núcleo de Reumatologia do HU/UFSC



As comorbidades mais comuns nos pacientes com AR foram HAS, com 57% dos pacientes tendo o diagnóstico. A dislipidemia também foi bastante frequente, com 44% dos pacientes. Outra comorbidade comum foi a osteoporose, com 33% dos pacientes apresentando essa doença. O hipotireoidismo e depressão foram menos frequentes, estando presentes em 6 pacientes (6%). As comorbidades foram representadas na tabela à seguir (tabela 3).

TABELA 3: Comorbidades mais frequentes nos pacientes com AR atendidos no Núcleo de Reumatologia do HU/UFSC:

| Comorbidades | n =100 |
|------------------------|---------------|
| HAS | 57 (57)* |
| DM | 9 (9)* |
| Dislipidemia | 44 (44)* |
| Osteoporose | 33 (33)* |
| Hipotireoidismo | 6 (6)* |
| Depressão | 6 (6)* |

*Porcentagem

Em relação aos níveis médios dos marcadores tumorais, foi observada diferença estatisticamente significativa em relação ao CEA ($2,75 \pm 2,18$ contra $2,07 \pm 1,48$, com $p=0,015$), os demais não se mostraram elevados nos casos em relação aos indivíduos do grupo controle, conforme tabela à seguir (tabela 4).

TABELA 4: Parâmetros laboratoriais de atividade da doença e marcadores tumorais nos pacientes com AR e indivíduos do grupo controle:

| Variável | AR | CONTROLE | p¶ |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------|
| | média (DP*) | média (DP) | |
| VHS† | 40,85 (26,08) | 26,79 (23,86) | 0,000 |
| PCR‡ | 9,11 (9,40) | 4,47 (2,86) | 0,000 |
| CEA | 2,75 (2,18) | 2,07 (1,48) | 0,015 |
| CA 125 | 8,71 (7,85) | 10,02 (7,81) | 0,256 |
| CA 19-9 | 13,38 (13,63) | 10,29 (8,32) | 0,068 |
| CA 15-3 | 23,78 (10,32) | 21,45 (8,69) | 0,100 |

* DP = desvio padrão

† VHS= velocidade de hemossedimentação

‡ PCR= Proteína C reativa

¶ Para significância estatística foi utilizado o Teste t de student

Além do nível sérico médio do CEA elevado nos pacientes com AR, os níveis de CEA e CA 19-9 foram mais frequentemente anormais nos pacientes, comparando com o grupo controle. Quanto ao CEA, encontramos valores alterados em 32% nos pacientes, comparando a 20,2% nos controles. O CA 19-9 anormal foi encontrado em 10% dos casos, e 2,2% nos controles. Ambas as diferenças foram estatisticamente significativas. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos para o CA 125 (4% contra 4,5%) e CA 15-3 (1% contra 0%), conforme mostrado à seguir (Tabela 5).

TABELA 5- Presença de níveis anormais de VHS, PCR, CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3 nos pacientes com AR e indivíduos do grupo controle:

| | AR | CONTROLE | p† |
|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| Variável | n (*) | n (*) | |
| VHS‡ | 79 (79) | 41 (46,1) | <0,001 |
| PCR § | 48 (48) | 18 (20,2) | <0,001 |
| CEA | 32 (32) | 18 (20,2) | 0,050 |
| CA 125 | 4 (4) | 4 (4,5) | 0,567 |
| CA 19-9 | 10 (10) | 2 (2,2) | 0,027 |
| CA 15-3 | 1 (1) | 0 (0) | 0,532 |

*Porcentagem

‡VHS= velocidade de hemossedimentação

§ PCR= Proteína C reativa

† Significância Estatística Avaliada pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Nos pacientes com AR, a pesquisa de correlações entre os marcadores mostrou que o CA 19-9 correlacionou-se significativamente com o CEA ($r = 0,502$, com $p < 0,001$). O CEA correlacionou-se com o CA 15-3 ($r = 0,349$, $p < 0,001$) e com o CA 125 ($r = 0,310$, $p < 0,001$).

Quanto aos outros fatores, o CEA se correlacionou com a idade dos pacientes ($r = 0,279$, $p < 0,001$), com o tabagismo ($r = 0,262$, $p < 0,001$) e com a presença de FR ($r = 0,275$, $p < 0,001$). O CA 19-9 correlacionou-se também com a idade ($r = 0,166$, $p < 0,001$). Outros fatores como tempo de diagnóstico, grau de atividade medido pelo DAS28, PCR, VHS, anticorpo anti-MCV, não mostraram correlação com o nível dos marcadores tumorais.

TABELA 6: Correlações entre os marcadores tumorais CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, idade e tabagismo pacientes com AR:

| | 1- Idade | 2- CEA | 3- CA 125 | 4-CA 19-9 | 5- CA 15-3 |
|----------------------------|----------|--------|-----------|-----------|------------|
| 1- Idade média anos | | | | | |
| 2- CEA | 0,279* | | | | |
| 3- CA 125 | 0,158 | 0,310* | | | |
| 4- CA 19-9 | 0,247* | 0,502* | 0,194 | | |
| 5- CA 15-3 | 0,187 | 0,347* | 0,101 | 0,080 | |
| 6 - Tabagismo | 0,128 | 0,262* | 0,035 | 0,051 | 0,191 |

* p<0,05

O nível dos marcadores tumorais e o percentual de pacientes com valores alterados foi também avaliado comparando os pacientes que apresentavam valores de VHS e PCR elevados, em comparação com pacientes que não possuíam esses marcadores de inflamação alterados. Os níveis de CEA anormais foram mais frequentes nos pacientes que tinham VHS elevado (36% contra 15%, com um p=0,05). Não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa em relação aos outros marcadores, conforme tabela abaixo (tabela 7). Demais dados não mostrados.

Tabela 7: Comparação do número de pacientes com CEA elevado em relação à presença de VHS aumentado ou normal:

| | VHS‡ elevado | VHS‡ normal | p† |
|----------------|--------------|-------------|-------|
| Variável | n (*) | n (*) | |
| CEA | 29 (36) | 3 (15) | 0,050 |
| CA 125 | 4 (5) | 0 (0) | 0,399 |
| CA 19-9 | 9 (11) | 1 (5) | 0,357 |
| CA 15-3 | 1 (1) | 0 (0) | 0,798 |

*Porcentagem

‡VHS= velocidade de hemossedimentação

† Significância Estatística Avaliada pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Em relação ao DAS 28, também não foram observadas diferenças nos níveis de CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3 e presença de valores alterados, quando comparou-se pacientes em remissão ou baixa atividade e pacientes com atividade moderada ou alta. Dados não mostrados.

Dos pacientes acompanhados no estudo, apenas dois apresentaram neoplasias. Um deles com cistoadenocarcinoma “Borderline” mucinoso de pâncreas. A paciente não apresentava marcadores alterados, sendo o CEA de 1,48 U/ml e o CA 19-9 27,80 U/ml. Os outros marcadores também eram normais. A outra paciente apresentou ao longo do estudo adenocarcinoma de ovário. Essa paciente apresentava CA 125 elevado (31,20 U/ml), porém os outros marcadores encontravam-se dentro dos limites da normalidade. Casos mostrados na tabela à seguir (tabela 8)

Tabela 8: Neoplasias encontradas nos pacientes com AR:

| | Iniciais | Tipo histológico | CEA | CA 125 | CA 19-9 | CA 15-3 |
|---------------|-----------------|---|------------|---------------|----------------|----------------|
| Caso 1 | M.N.A. | Cistoadenocarcinoma “borderline” mucinoso de pâncreas | 1,48 | 4,44 | 27,80 | 18,30 |
| Caso 2 | O.O.S | Adenocarcinoma de Ovário | 1,81 | 31,20 | 9,64 | 31,70 |

5. DISCUSSÃO

Este é um importante estudo que avaliou a relevância do encontro de níveis anormais de marcadores tumorais em pacientes com Artrite Reumatóide, uma doença inflamatória sistêmica. Esse é um alvo de interesse pois alguns trabalhos vem surgindo mostrando que podem estar elevados nesses pacientes^{15, 31}.

A presença de níveis alterados de marcadores tumorais já foi relatada em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Esclerose Sistêmica (ES), principalmente em pacientes com envolvimento pulmonar e derrame pleural^{15, 32, 34, 33, 35}.

Quanto à presença de níveis elevados de CEA em pacientes com doenças reumatológicas, Szekanecz e cols.³⁶ demonstraram uma produção aumentada de CD66b, que é um antígeno relacionado ao CEA, na superfície de células inflamatórias como macrófagos e neutrófilos. Também foi visto uma produção aumentada de CD66b pela membrana sinovial em pacientes com AR, quando comparados a um grupo controle. Unger e cols.³⁷ encontraram níveis elevados de CEA em pacientes com FR positivo, mas não em pacientes com FR negativo.

Em nosso estudo, encontramos níveis maiores de CEA nos pacientes com AR em comparação com os controles, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Em relação ao percentual de valores anormais, também detectamos maior percentual nos pacientes, comparados com o grupo controle, diferença essa também significativa.

Nos pacientes com AR do nosso estudo, o CEA correlacionou-se com o tabagismo, com um $r=0,266$, com a positividade para o FR, $r=0,275$ e com a idade, $r=0,277$. Em relação aos outros marcadores, correlacionou-se de maneira moderada com CA 125 $r=0,310$ e com o CA 15-3, $r=0,349$. Houve também uma correlação forte entre os valores do CEA e do CA19-9, $r=0,502$. Essa correlação entre o CEA e os outros marcadores tumorais não havia sido encontrada nos trabalhos anteriores, de Szekanecz e cols.³¹, que encontraram correlação somente entre o CEA e o FR.

Nosso estudo detectou que os níveis alterados de CEA foram mais comuns nos pacientes que apresentavam VHS elevado. Por outro lado não encontramos diferença dos níveis de CEA em pacientes com PCR ou DAS 28 elevado. Esses resultados estão de acordo com trabalhos que mostraram aumento na sua expressão na membrana sinovial de pacientes

com AR, e em células inflamatórias. O alto percentual de pacientes no nosso estudo que se encontravam em remissão ou baixa atividade, sugere que esse aumento ocorre mesmo em pacientes com atividade inflamatória controlada.

O CA 125 é uma proteína pertencente à família das mucinas, também é conhecida como MUC 16. Essa glicoproteína está envolvida na adesão celular durante o surgimento de metástases. Também possui papéis de proliferação celular e apoptose³⁸. Em relação às doenças reumatológicas, Kimura e cols.³⁹ encontraram níveis elevados de CA 125 em pacientes portadores de ES com envolvimento pulmonar e derrame pleural. Yucel e cols.⁴⁰ já haviam publicado relatos de casos de paciente com LES com derrame pleural apresentando elevação do CA 125, sem a presença de massa em ovário.

Em relação ao CA 125, não encontramos maior frequência de níveis anormais ou diferença nos níveis séricos desse marcador nos pacientes com AR em relação aos controles (tabela 4), nem ao percentual de pacientes com valores alterados. Esses resultados diferem dos encontrados por Szekanecz e cols.³¹, que em seu estudo encontraram aumento dos níveis absolutos desse marcador e maior percentual de pacientes com valores alterados quando comparando pacientes com AR e controles.

Tsavaris e cols.⁴¹ propuseram que a presença de FR pode levar ao aumento do CA 125, por reação cruzada, quando realizado pelo método ELISA. Em nosso trabalho, não foi detectada correlação entre os níveis de CA 125 e FR, tampouco correlação com marcadores de atividade inflamatória, como VHS, PCR e o escore de atividade DAS 28.

O CA 19-9 é uma antígeno de Lewis, denominado como sLe-a. Sua função conhecida é como ligante da E-selectina, pertencente à família CAM. Segunda Takada e cols.⁴², sua função é participar da adesão de células cancerosas ao endotélio. Sua expressão também está aumentada durante processos inflamatórios. Por ser um antígeno de Lewis, cerca de 10% da população não é capaz de expressar essa proteína, por deficiência em uma enzima necessária a sua produção²⁵.

Em relação à pesquisa dos níveis de CA 19-9 em doenças reumatológicas, esse marcador já havia sido detectado com maior percentual no soro de pacientes com LES, ES, Síndrome de Sjögren, Doença mista do tecido conjuntivo e miosites^{25, 32, 43}.

No nosso estudo encontramos diferença significativa no percentual de pacientes que apresentavam níveis acima dos valores de referência de CA 19-9, em relação aos controles (tabela 5), justificando a hipótese de que está elevado em pacientes com AR.

Esse aumento do CA 19-9 confirma os achados de Szekanecz e cols.³¹, que verificaram valores absolutos maiores desse marcador nos pacientes com AR ($14,2 \pm 1,2$ contra $10,5 \pm 1,6$) e também um maior número de pacientes com níveis alterados, quando comparados aos controles (8,1% contra 0%).

Em nosso trabalho, o CA 19-9 mostrou correlação com a idade $r=0,247$, e correlação com os níveis de CEA, $r=0,502$, relações essas não vistas por Szekanecz et cols.³¹. O CA 19-9 também não correlacionou-se com os marcadores de atividade inflamatória. A comparação dos níveis absolutos de CA 19-9 e pacientes com esse marcador alterado, em relação à presença de VHS ou PCR elevados, e níveis de atividade inflamatória medida pelo DAS 28, não mostrou diferença estatisticamente significativa.

O CA 15-3 é uma proteína envolvida na adesão celular em metástases. Além disso, parece estar envolvida na migração de linfócitos T e sua ligação com o endotélio durante a inflamação⁴⁴. Valerio-Marzano e cols.⁴⁵ mostraram aumento do nível circulante de CA 15-3 em pacientes portadores de ES com envolvimento pulmonar severo.

Em nosso trabalho, encontramos somente 1 paciente com níveis elevados de CA 15-3, e nenhum controle, não sendo estatisticamente significativa essa diferença. Quanto aos valores absolutos, encontramos níveis levemente elevados ($23,78 \pm 10,3$ nos pacientes com AR, contra $21,45 \pm 8,69$), porém essa diferença não alcançou significância estatística $p=0,1$.

Esse resultado difere do encontrado por Szekanecz e cols.³¹, que encontraram uma frequência maior de pacientes com níveis alterados de CA 15-3, comparados aos controles. Quanto aos níveis absolutos, seu estudo não mostrou níveis absolutos elevados nos pacientes com AR. resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo.

O CA 15-3 correlacionou-se com o CEA, com um $r= 0,347$, mas não com os outros marcadores tumorais. Apesar de ser uma molécula implicada na inflamação, o VHS, a PCR e o escore DAS 28 não tiveram correlação significativa com o CA 15-3. Quando o CA 15-3 foi avaliado nos pacientes com AR, comparando seus níveis e número de casos de elevação acima do valor de referência, não observamos diferenças estatisticamente significativas separando em grupos pacientes com VHS e PCR alterados. O mesmo deu-se comparando pacientes em remissão ou atividade baixa, em relação a pacientes com atividade moderada ou alta, medida feita através do escore DAS 28.

6. Conclusão

Diante dos resultados encontrados conclui-se que:

1. Níveis do marcador tumoral CEA são mais frequentemente elevados e anormais nos pacientes com AR
2. A alteração do CEA correlaciona-se com níveis alterados de VHS
3. Os valores do CA 19-9 são mais frequentemente anormais em pacientes com AR.
4. Os valores maiores do CEA e os níveis anormais de CA 19-9 em pacientes com AR não refletem a presença de neoplasia, assim sugerimos a não utilização desses testes em pacientes com AR para investigação de câncer.
5. Os valores de CA 125 e CA 15-3 não estão alterados nos pacientes com AR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris Jr ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005:1043-100.
2. Verstappen S, Boonen A, Verkleij H, Bijlsma JW, Buskens E, Jacobs JW. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1754-60.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar;4(3):130-6.
4. Jawaheer D., Li W., Graham R.R., et al: Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2002; 71:585.
5. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005:1043-100.
6. Bongartz T., Cantaert T., Atkins S.R., et al: Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)* 2007; 46:70-75
7. Westedt M.L., Herbrink P., Molenaar J.L., et al: Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. *Rheumatol Int* 1985; 5:209-214.
8. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, e cols. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide/Update on the brazilian consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007 Maio-Jun;47(3):9.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24, 1988.
10. [Aletaha D](#), [Neogi T](#), [Silman AJ](#), [Funovits J](#), [Felson DT](#), [Bingham CO 3rd](#), [Birnbaum NS](#), [Burmester GR](#), [Bykerk VP](#), [Cohen MD](#), [Combe B](#), [Costenbader KH](#), [Dougados M](#), [Emery P](#), [Ferraccioli G](#), [Hazes JM](#), [Hobbs K](#), [Huizinga TW](#), [Kavanaugh A](#), [Kay J](#), [Kvien TK](#), [Laing T](#), [Mease P](#), [Ménard HA](#), [Moreland LW](#), [Naden RL](#), [Pincus T](#), [Smolen JS](#), [Stanislawska-Biernat E](#), [Symmons D](#), [Tak PP](#), [Upchurch KS](#), [Vencovsky J](#), [Wolfe F](#), [Hawker G](#). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8.
11. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;Jun17;350(25):2591-602.

12. Coussens LM Werb Z. Inflammation and Cancer. *Nature*. 2002;December 19; 420(6917):860-7.
13. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic Inflammation: A Common and Important Factor in the Pathogenesis of Neoplasia. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2006; 56:69-83.
14. Clevers H. At the Crossroads of Inflammation and Cancer. *Cell*. 2004;September 17, vol 118:671-74.
15. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in Autoimmune Rheumatic Diseases – A Mini-Review. *Gerontology*. 2010;May 7:1-8.
16. Asten P, Barrett J, Symmons D: Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999; 26: 1705–1714
17. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suiss S. Arthritis A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Research & Therapy* 2008, 10:R45doi:10.1186/ar2404
18. J Askling, C M Fored, L Brandt, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421–1426
19. Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful. *Clin Chem* 2001; 47:624-630.
20. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878
21. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718-727.
22. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Oncol* 2005;
23. Bast RC. Status of Tumor Markers in Ovarian Cancer Screening. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 10s (May 15 Supplement), 2003: 200s-205
24. Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA. Update on ovarian cancer screening. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007, 19:22–26
25. Rosen A, Linder S, Harmenberg U, Pegert S. Serum levels of CA 19-9 and CA50 in relation to Lewis blood cell status in patients with malignant and benign pancreatic disease. *Pancreas* 1993;8:160–5.
26. K.S. Goonetilleke, A.K. Siriwardena. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *EJSO* 33 (2007) 266e270

27. FG Ebeling, P Stieber,, M Untch, D Nagel, GE Konecny, UM Schmitt, A Fateh-Moghadam and D Seidel Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *British Journal of Cancer* (2002) 86, 1217 – 1222
28. F C. Mathelin, C. Koehl, M.-C. Rio. Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 638–646
29. J.-M. Riedinger. Intérêt des marqueurs tumoraux : quelle place pour l'ACE et le CA 15-3 . *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 44–51
30. Duffy MJ. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem* 1999; 36:579-86
31. Szekaneecz E, Sándor Z, Antal-Szalmás P, Soós L, Lakos G, Besenyei T, Szentpétery A, Simkovics E, Szántó J, Kiss E, Koch AE, Szekaneecz Z. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:359–371
32. Shimomura C, Eguchi K, Kawakami A. Elevation of tumor associated antigen CA 19-9 levels in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1989;16:1410-15.
33. Yucel A, Calguneri M, S Ruacan. False positive pleural biopsy and high CA 125 levels in serum and pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology.* 1996;15:295-97.
34. Valerio-Marzano A, Morabito A, Berti E, Caputo R. Elevated circulating CA 15-3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol.* 1998;34:645.
35. Takeda N, Ihn H, Teramoto S. Markedly increased levels of IL-6 and CA 125 in pleural fluids of an elderly person with overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Age Ageing.* 2001;30:171.
36. Szekaneecz Z, GK Haines, LA Harlow et al. . Increases synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;76:180-86.
37. Unger A, Panayi GS , Lessof MH. Carcinoembryonic antigen in rheumatic diseases. *Rheumatol Rehabil.* 1975;14:19-24.
38. Rahn J, Chow JW, GJ Horne. MUC1 mediates transendothelial migration in vitro by ligating endothelial cell ICAM-1. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22:475-83.
39. Kimura K, K Ezoe, H Yokozeki. Elevated serum CA 125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol.* 1995;22:28-31.
40. Yucel A, Calguneri M, S Ruacan. False positive pleural biopsy and high CA 125 levels in serum and pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology.* 1996;15:295-97.
41. Tsavaris N, Mavragani CP, Dimitrios P. Rheumatoid arthritis: correlation between rheumatoid factor levels and CA-125 tumor marker elevation. *Ann Rheuma Dis.* 2007;66:980.

42. Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuoka K, Hasegawa A, Kiso M, Kannagi R. Contribution of carbohydrate antigens sialyl LewisA and sialyl LewisX to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res.* 1993;53:354-61.
43. Safadi R, Ligumsky M, Goldin E. Increased serum CA 19-9 antibodies in Sjögren's syndrome. *Postgrad Med J.* 1998;74:543-44.
44. Gendler SJ, Lancaster CA, Taylor-Papadimitriou J, Duhig T, Peat N, Burchell J, et al. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 1990;265(25):15286-93.
45. Valerio-Marzano A, Morabito A, Berti E, Caputo R. Elevated circulating CA 15-3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol.* 1998;34:645.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXO I

Crítérios de revisados para classificação da Artrite Reumatóide do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁹:

| Crítérios | Definição |
|---|---|
| 1- Rigidez matinal | Rigidez matinal nas articulações durante pelo menos 1 hora. |
| 2- Artrite em 3 ou mais articulações | Pelo menos 3 áreas afetadas simultaneamente, apresentando edema, visto por um médico. |
| 3- Artrite em mãos | Pelo menos 1 área em punho, ou mãos. |
| 4- Artrite simétrica | Envolvimento simultâneo bilateral. |
| 5- Nódulos reumatóides | Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em região justa-articular, observados por um médico. |
| 6- Fator reumatóide | Níveis alterados de fator reumatoide identificado no soro. |
| 7- Alterações radiográficas | Alterações típicas de AR em radiografias de mãos e punhos, que são osteopenia e erosões localizadas adjacentes a áreas de juntas afetadas. |

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

Orientação para classificação: Quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR

ANEXO II

Termo de consentimento livre e esclarecido

(Transcrito do projeto original)

Dados de indentificação

Título do Projeto: “Marcadores tumorais em Artrite Reumatóide”

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Prof. Dr. Edelton Flavio Morato

Instituição a que pertencem os Pesquisadores Responsáveis: UFSC

Telefones para contato: (48) 32333386 (48) 99823478

Nome do voluntário:

Idade: anos R.G.:

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Marcadores tumorais em Artrite Reumatóide”, de responsabilidade dos seguintes pesquisadores: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira, Prof. Dr. Edelton Flavio Morato e acadêmico Samuel Brighenti Bergamaschi.

O presente trabalho investigará a presença de marcadores tumorais em pacientes com Artrite Reumatóide, quando comparados a um grupo controle de indivíduos sem a doença. Marcadores tumorais são substâncias produzidas por células tumorais, ou outras células do corpo, em resposta a câncer ou condições benignas (não cancerosas). Esses marcadores são utilizados no rastreio, diagnóstico e manejo de pacientes com câncer. O objetivo é mostrar se pacientes com a Artrite Reumatóide tem maior prevalência, presumidamente pelo estado de inflamação presente nesses indivíduos, em virtude da doença. Esses dados ajudarão a verificar, quando presentes, se os marcadores em pacientes com Artrite Reumatóide teriam alguma validade para a detecção e acompanhamento de neoplasias ocultas.

Concordando com a participação, o Sr(a) deverá se submeter a uma coleta de sangue, de uma veia periférica, igual a que normalmente as pessoas fazem nos laboratórios de análises clínicas. A quantidade de sangue a ser retirada é pequena, 8ml, e os riscos normalmente encontrados são poucos, como a presença de hematoma no local da retirada da amostra. Se o participante achar qualquer outra anormalidade, em virtude da coleta de sangue, deverá comunicar aos pesquisadores responsáveis pelo trabalho. Os seguintes marcadores serão avaliados: CEA, CA 125, CA 15-3 e CA19-9, além do VHS, Fator Reumatóide e CRP, todos realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, e da aplicação do questionário do DAS 28.

Como a participação é voluntária, não haverá nenhum custo para o participante, assim como o mesmo não receberá nenhuma recompensa financeira pela participação no projeto. Os resultados serão divulgados apenas a nível acadêmico, sem os nomes dos participantes, que serão informados dos resultados e, se um ou mais marcadores forem positivos, o senhor será investigado para verificar se é portador de algum tumor, através dos exames necessários a essa investigação. Se o resultado for positivo, o(a) senhor(a) será devidamente esclarecido(a) e encaminhado(a) ao especialista desta área, para o devido acompanhamento e tratamento da doença. Criaremos uma “soroteca”(armazenamento de soro do voluntário) no HU, para avaliações futuras, se necessárias. Somente os pesquisadores terão acesso a ela, e qualquer que seja o resultado, este será comunicado ao voluntário. O(a) Sr(a) poderá desistir a qualquer momento desta pesquisa, avisando, ou não, aos pesquisadores, sem haver nenhum tipo de punição por esta decisão.

Sendo esclarecido, pela leitura (e/ou verbalmente) do conteúdo deste Termo de Consentimento, aceito voluntariamente participar do referido trabalho.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Florianópolis, _____ de _____ de _____

OBS.: O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em 2 vias, ficando uma delas com os Pesquisadores e a outra com o Participante.

ANEXO III

Universidade Federal de Santa Catarina
Departamento de Clínica Médica/CCS
Serviço de Reumatologia/HU-UFSC
“Marcadores tumorais em Artrite reumatóide”

Dados Pessoais

Nome: _____

Prontuário HU: _____

Sexo: M() F() Idade: _____ anos Profissão: _____

Renda familiar: _____

Fone: _____

Saúde Geral e Hábitos

Faz tratamento para alguma doença crônica (exceto AR):

Sim () Não () Se sim, quais: _____

Remédios que usa regularmente(exceto para AR): _____

Tabagismo: Sim () Não () Maços-ano: _____

Elitilista: Sim () Não ()

Laboratório

CEA: _____

CA 125: _____

CA 19-9: _____

CA 15-3: _____

Para pacientes com AR somente

Data do diagnóstico: _____

Manifestações extra-articulares: Sim() Não ()

Fármacos já utilizados: _____


Fármacos em uso: _____

DAS 28: _____

VHS: _____

PCR: _____

FR: _____

APÊNDICE I**Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da
Universidade Federal De Santa Catarina**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos


CERTIFICADO N° 281

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

PROCESSO: 275/09 FR- 284068
TÍTULO: Marcadores tumorais em Artrite Reumatóide.
AUTOR: Ivânio Alves Pereira, Samuel B. Bergamaschi e Edelson Flavio Morato.
DPTO.: CCS/UFSC

FLORIANÓPOLIS, 28 de setembro de 2009.


Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza

APÊNDICE II – Ficha de avaliação

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____