



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DOS CONSENSOS BRASILEIROS PARA PESQUISA DE
AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEP-2 NA PERSPECTIVA DO
REUMATOLOGISTA**

ISADORA CARVALHO MEDEIROS FRANCESCANTONIO

Goiânia - Goiás

2020

ISADORA CARVALHO MEDEIROS FRANCESCANTONIO

**AVALIAÇÃO DOS CONSENSOS BRASILEIROS PARA PESQUISA DE
AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEP-2 NA PERSPECTIVA DO
REUMATOLOGISTA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Orientador: Dr. Wilson de Melo Cruvinel

Goiânia - Goiás

2020

F815a Francescantonio, Isadora Carvalho Medeiros
Avaliação dos consensos brasileiros para pesquisa
de autoanticorpos em células-troncos HEP-2 na perspectiva
do reumatologista / Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio.--
2020.
60 f.: il.

Texto em português, com resumo em inglês
Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas
e Biomédicas, Goiânia, 2020
Inclui referências

1. Doenças autoimunes. 2. Células-tronco. 3. Autoanticorpos.
I.Cruvinel, Wilson Melo. II.Pontifícia Universidade
Católica de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Ciências
Ambientais e Saúde - 2020. III. Título.

CDU: 616-002.77(043)

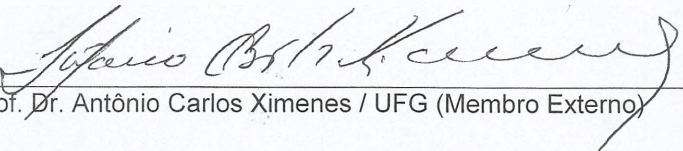


DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 20 DE FEVEREIRO DE 2020 E CONSIDERADA
APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA:

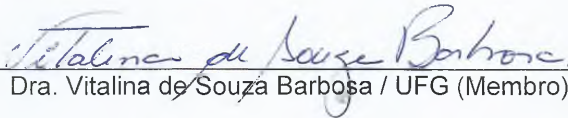
1)


Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel / PUC Goiás (Presidente/Orientador)

2)


Prof. Dr. Antônio Carlos Ximenes / UFG (Membro Externo)

3)


Profa. Dra. Vitalina de Souza Barbosa / UFG (Membro)

4)

Prof. Dr. Clayson Moura Gomes / PUC Goiás (Suplente)

DEDICATÓRIA

À Deus, que com sua imensa bondade e misericórdia tem me sustentado todos os dias e guiado as minhas decisões.

Aos meus pais, Paulo e Isabel, que despertaram em mim o amor pela medicina e me orientaram para que eu me tornasse a profissional que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Luiz Carvalho Francescantonio, pela oportunidade em participar das discussões do VI Consenso e pelo auxílio como coorientador.

Ao Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel meu orientador, por todo o tempo em que se dedicou ao meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade por possibilitar o diálogo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia

A Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo auxílio na divulgação da pesquisa.

*“Importante não é ver o que ninguém nunca viu,
mas sim, pensar o que ninguém nunca pensou
sobre algo que todo mundo vê.
(Arthur Schopenhauer)*

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	vi
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	16
Objetivo Geral	16
Objetivos Específicos	16
REFERÊNCIAS	17
CAPÍTULO 2: ARTIGO	20
AVALIAÇÃO DOS CONSENSOS BRASILEIROS PARA PESQUISA DE AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEp-2 NA PERSPECTIVA DO REUMATOLOGISTA	20
RESUMO	20
INTRODUÇÃO	21
METODOLOGIA	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	31
CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	39
ANEXO A – TEXTO INTRODUTÓRIO ENVIADO PARA CONVITE DOS MEDICOS	39
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	41
ANEXO C – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS MÉDICOS PARTICIPANTES	44

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS

- Figura 1: Árvore de decisão do I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEP-2. _____ 3
- Figura 2: Árvore de decisão do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEP-2, parte 1. _____ 4
- Figura 3: Árvore de decisão do II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEP-2, parte 2. _____ 5
- Figura 4:Árvore de decisão do III Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2, controle de qualidade e associações clínicas. _____ 7
- Figura 5:Árvore de decisão do IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2. _____ 8
- Figura 6:Árvore de decisão do I consenso internacional de padronização de nomenclatura dos padrões de anticorpos anti-núcleo em células Hep-2. ___ 9
- Figura 7: Árvore de decisão do quarto workshop ICAP. _____ 10
- Figura 8:Árvore de decisão do V Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2. _____ 11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Auto-avaliação dos Reumatologistas a respeito do conhecimento sobre os Consensos Brasileiros em FAN-HEp 2. _____	26
Tabela 2: Média de exames de FAN-HEp-2 solicitados pelos reumatologistas por região _____	27
Tabela 3: Percepção dos reumatologistas quanto ao papel do consenso na prática clínica _____	27
Tabela 4: Padrões dos grupos nucleares, nucleolares, citoplasmáticos e aparelho mitótico considerados importantes pelos reumatologistas _____	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Relevância clínica dos padrões nucleares e nucleolares _____	13
Quadro 2: Relevância clínica dos padrões citoplasmáticos. _____	14
Quadro 3: Relevância clínica dos padrões do aparelho mitótico. _____	14

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

AC	Anticorpo anticélula
ANA	<i>Antinuclear antibody</i> (Anticorpo antinúcleo)
anti-DNA	Anticorpo anti-DNA
CBP	Cirrose Biliar Primária
CBP/ES	Cirrose biliar primária associada a esclerose sistêmica
CBP/SJ	Cirrose biliar primária associada a Síndrome de Sjögren
<i>CENP-F</i>	Proteína F do centrômero
CSS3	Folha de estilos em cascata 3
DMTC	Doença mista do tecido conjuntivo
ds-DNA	Dupla fita DNA
ES	Esclerose sistêmica
ES/MIA	Síndrome de sobreposição de Esclerose sistêmica – miopatia inflamatória autoimune
FAN	Fator antinuclear
Hep-2	Células imortalizadas de carcinoma de laringe humana
<i>HTML5</i>	Linguagem de marcação de hipertexto, versão 5
<i>ICAP</i>	Consenso internacional em padrões de anticorpos antinucleares
Jquery	JavaScript com HTML
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MIA	Miopatia Inflamatória Autoimune
<i>MySQL</i>	Minha linguagem de consulta estruturada
NUMA II	Aparelho mitótico tipo fuso mitótico
PANDAS	<i>Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections</i> (Síndrome neuropsiquiátrica de início agudo pediátrico)
<i>PHP</i>	Pré processador de hipertexto
<i>SARD</i>	<i>Systemic Autoimmune Rheumatic Disease</i> (Doença Reumática Autoimune Sistêmica)
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SJ	Síndrome de Sjögren
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Topo I Topoisomerase I
UCTD *Undifferentiated Connective Tissues Disease* (Doença do tecido
conjuntivo indiferenciada)

RESUMO

Introdução: A pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2 consiste em uma relevante ferramenta para auxílio diagnóstico na investigação de doenças autoimunes, objeto de estudo dos especialistas em reumatologia. Tal metodologia passou por um intenso processo de aperfeiçoamento e padronização nas últimas duas décadas, com significativo aumento na sensibilidade e redução da especificidade do teste. Assim, indivíduos hígidos passaram a apresentar maior frequência de resultados positivos gerando desconforto para pacientes e prejuízo no raciocínio clínico. **Objetivo:** Avaliar o conhecimento dos reumatologistas a respeito das determinações dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2 e como as determinações dos Consensos Brasileiros auxiliam na prática clínica. **Metodologia:** Foi aplicado um questionário que avaliou a perspectiva dos reumatologistas a respeito dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2, resultando em uma amostra de 414 reumatologistas. Os resultados foram analisados utilizando método simples de porcentagem pela utilização do programa Microsoft® Excel e os dados dicotômicos foram analisados pelo teste qui-quadrado pelo programa Epi Info™. **Resultados:** Dos participantes, 70% afirmaram que o seu conhecimento sobre o teste de FAN Hep-2 era satisfatório ou superior; e 43% afirmaram que conhecem as recomendações dos consensos de modo geral sem distinguir a edição do consenso a que se referem. A Revista Brasileira de Reumatologia foi o meio de acesso ao material mais utilizado pelos especialistas (50%). O padrão mais importante considerado pelos especialistas foi o nuclear homogêneo (78%). Ao total, 65% dos participantes declararam que a sua satisfação com relação aos Consensos brasileiros é maior ou igual a 80%. Não houve diferença significativa entre as regiões quando analisados os dados dicotômicos. **Conclusão:** Os reumatologistas brasileiros tem conhecimento a respeito do material dos Consensos Brasileiros e a maioria está satisfeito com o conteúdo desses, uma vez que suas recomendações auxiliam na prática clínica. Os especialistas também reconhecem os padrões mais

associados a doenças autoimunes reumáticas e tem usado as determinações dos Consensos para a interpretação dos exames laboratoriais

Palavras-chave: Autoimunidade; Doenças autoimunes; FAN; Hep-2.

ABSTRACT

Introduction: The search for autoantibodies in Hep-2 cells is a relevant tool to aid diagnosis in the investigation of autoimmune diseases, object of study by rheumatology specialists. This methodology has undergone an intense process of improvement and standardization in the last two decades, with a significant increase in sensitivity and a reduction in the specificity of the test. As a consequence, healthy individuals started to present a higher frequency of positive results generating discomfort for patients and impaired clinical reasoning. **Objective:** To evaluate the knowledge of rheumatologists regarding the determinations of the Brazilian Consensus for research of autoantibodies in Hep-2 cells and how the determinations of the Brazilian Consensus assist in clinical practice. **Methodology:** A questionnaire was applied to evaluate the perspective of rheumatologists regarding the Brazilian Consensus for research of autoantibodies in Hep-2 cells, resulting in a sample of 414 rheumatologists. The results were analyzed using a simple percentage method using Microsoft® Excel 2016 and the dichotomous data were analyzed by the chi-square test using the Epi Info™ program. **Results:** Of the participants, 70% said that their knowledge about the ANA Hep-2 test was greater than or equal satisfactory; and 43% stated that they know the consensus recommendations in general without distinguishing the edition of the consensus to which they refer. The Advances in Rheumatology was the means of access to the material most used by specialists (50%). The most important pattern considered by the specialists was the homogeneous nuclear (78%). In total, 65% of the participants declared that their satisfaction with the Brazilian Consensus is greater than or equal to 80%. There was no significant difference between the country regions when analyzing the dichotomous data. **Conclusion:** Brazilian rheumatologists are aware of the material in the Brazilian Consensus and most are satisfied with its content, since their recommendations help in clinical practice. Experts also recognize the patterns most associated with rheumatic autoimmune diseases and have used Consensus guidelines for the interpretation of laboratory tests.

Keywords: Autoimmunity; Autoimmune diseases; ANA; Hep-2.

CAPÍTULO 1: CONSIDERAÇÕES GERAIS

INTRODUÇÃO

Os anticorpos antinúcleo foram descritos primeiramente em 1940 por Hargraves, que demonstrou, em sangue de paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), material nuclear fagocitado por neutrófilos, em função da opsonização por IgG com reatividade contra o material nuclear (1). A partir dessa descoberta surgiu a “pesquisa de células LE em sangue periférico”, um teste laboratorial altamente específico, porém com baixa sensibilidade para LES. Esse exame, apesar de suas limitações, foi incluído em 1982 como um dos critérios para classificação de paciente com LES (2).

A técnica de imunofluorescência indireta começou a ser utilizada na década de 1950 para a triagem de anticorpos antinúcleo, usando como substrato corte de tecidos de roedores ou *imprint* de fígado de camundongo (3,4). Esse foi o início de uma nova fonte de descobertas, o aperfeiçoamento da técnica permitiu a detecção de diversos padrões de imunofluorescência quando realizado em cortes histológicos de fígado de ratos (5).

As células humanas começaram a ser utilizadas como substratos a partir de 1980, em busca de uma maior sensibilidade para o teste (6). Várias culturas foram testadas, sendo, hoje, as células Hep-2 o substrato padronizado mundialmente. Essa cultura celular é composta por células imortalizadas proveniente de carcinoma epidermoide de laringe humana, com um ciclo de replicação de 36 horas, oferecendo assim, antígenos em todas as fases do ciclo celular (7–12). Com essa mudança no substrato antigênico a sensibilidade do teste aumentou de forma significativa, porém, houve queda expressiva na especificidade do teste. Com esse aumento de sensibilidade, surgiram resultados positivos em indivíduos hígidos reforçando que a correlação clínica adequada é cada vez mais necessária para a interpretação correta dos resultados (13–16).

A avaliação de autoanticorpos em células Hep-2 (ANA Hep-2) representa, no contexto atual, uma relevante ferramenta para auxílio diagnóstico na investigação de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (17). O uso desse substrato proporcionou uma ampla oferta de antígenos, determinando diversos padrões que

podem tanto estar relacionados a doenças autoimunes quanto estar expressos em indivíduos hígidos (12,18,19) A metodologia, nos últimos anos, passou por um intenso processo de aperfeiçoamento e padronização sobretudo na realização e interpretação do teste (17,18,20–26). Tais ações de padronização iniciaram no Brasil a partir do ano de 2000, com a organização do primeiro Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em células Hep-2, servindo como referência para a construção de modelos internacionais similares à padronização brasileira (23–28).

O primeiro Consenso foi motivado por três aspectos principais: nomenclatura dos padrões no Brasil que era muito heterogênea, uma vez que o mesmo padrão possuía diferentes denominações, ausência de parâmetros de leitura de lâmina e ausência de organização dos padrões em grupos de classificação (17). O Consenso foi realizado em Goiânia no ano de 2000 na Universidade Católica de Goiás, coordenado pelo Prof. Paulo Luiz Carvalho Francescantonio estimulado pelo Prof. Paulo Guilherme Leser da Escola Paulista de Medicina. Teve como foco a descrição dos padrões de fluorescência em células Hep-2 e a homogeneização da nomenclatura destes padrões, que foram classificados em 4 grupos principais de acordo com o compartimento celular corado (núcleo, nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico) (17).

Os grupos de padrões foram organizados em uma árvore de classificação (Figura 1) e classificados quanto ao nível de experiência do examinador, divididos em duas categorias, laudo obrigatório e laudo opcional (17). Além disso, o primeiro Consenso englobou a abordagem do título de triagem do ensaio, os critérios de leitura da lâmina e as definições dos padrões citoplasmáticos como FAN negativo (17).

Após o primeiro Consenso foram evidenciados ainda alguns problemas, a exemplo da possibilidade de padrões com a associação de grupos, a forma inadequada de solicitação do teste que não expressava a potencialidade do exame, a ausência de padronização dos laudos e a necessidade de discutir e difundir as relevâncias clínicas. As soluções para tais pendências foram discutidas no II Consenso Brasileiro, realizado em Goiânia no ano de 2002 (18).

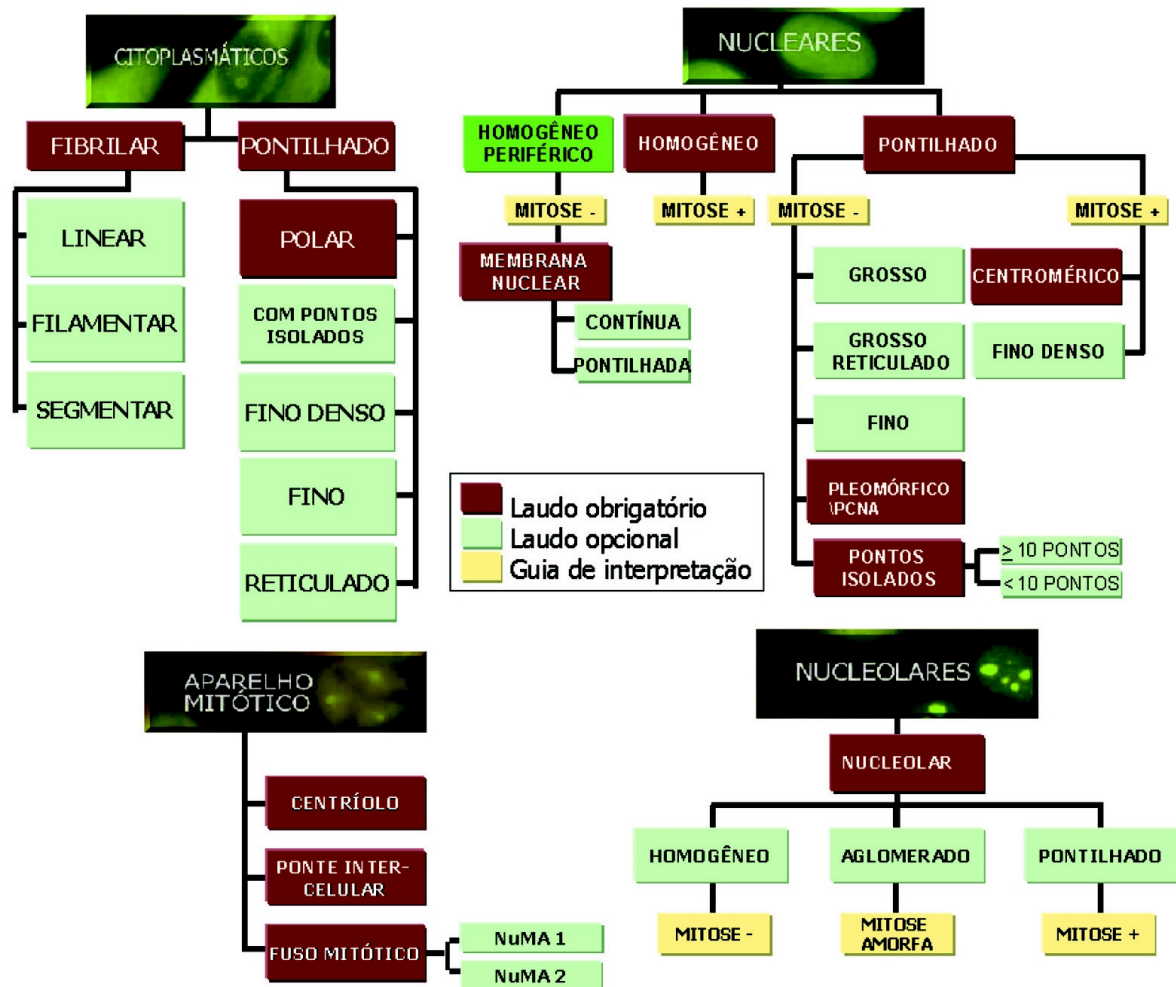


Figura 1: Árvore de decisão do I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN Hep-2. (17)

O II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células Hep-2 foi realizado para propor soluções de problemas que surgiram logo na implantação das recomendações do primeiro Consenso.

Uma das demandas dizia respeito a coloração simultânea de dois compartimentos celulares, o que levou à proposta da definição de padrões mistos, quando esse fenômeno era observado (18). Outra dificuldade foi a orientação de como solicitar o exame, sendo então aprovadas 6 sugestões de nomenclatura para o ensaio (18).

Aprovou-se ainda a orientação de apresentação do laudo na forma descritiva, que tinha por finalidade, reforçar no pessoal de bancada a recomendação do primeiro consenso de que a leitura deveria ser feita com a observação de reatividade no núcleo, no nucléolo, no citoplasma, no aparelho mitótico e na análise da célula

nas diversas fases de divisão celular (18). A conclusão do laudo resulta da descrição dos itens anteriores e do título do padrão encontrado (18).

O II consenso também trouxe a adoção da classificação morfológica dos 5 grupos principais (Núcleo, Nucléolo, Citoplasma, Aparelho Mitótico e Mistos), organizando-os novamente em uma árvore de classificação (FIGURAS 2 e 3) e a associação entre os padrões encontrados e suas relevâncias clínicas (18).

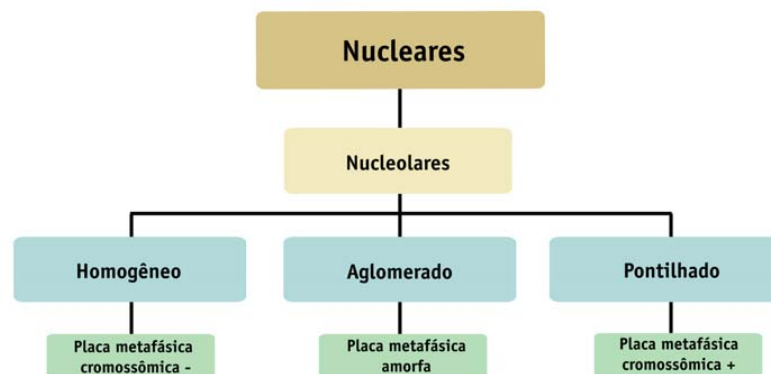
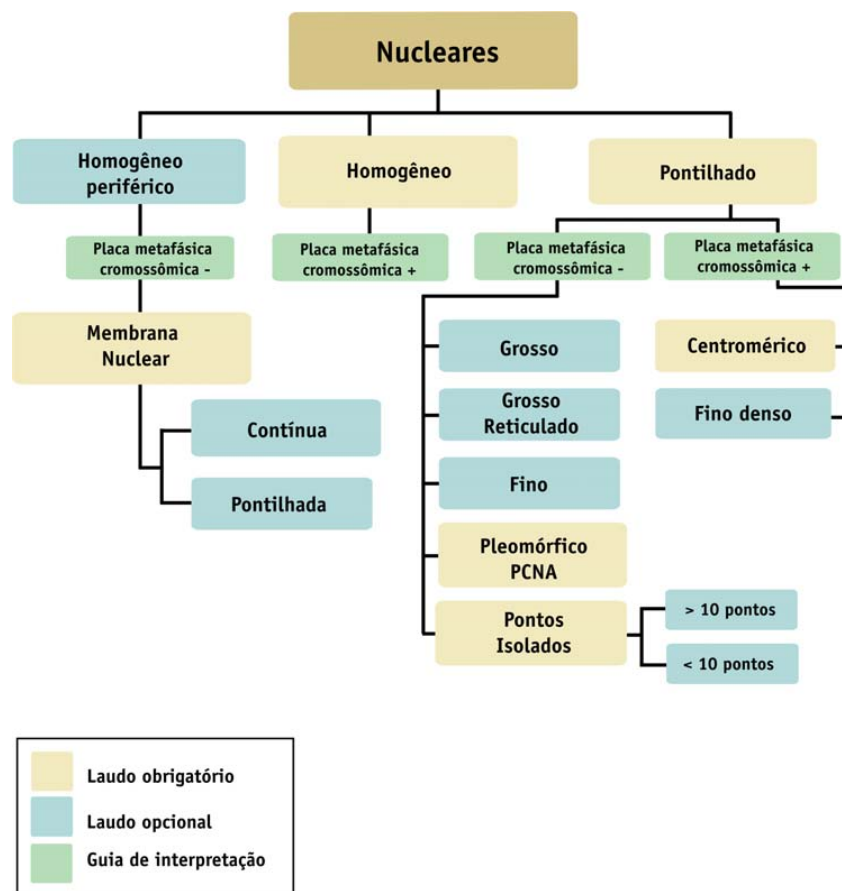


Figura 2: Árvore de decisão do II Consenso Brasileiro de Fator Antinúcleo em Células Hep-2, parte 1. (18)

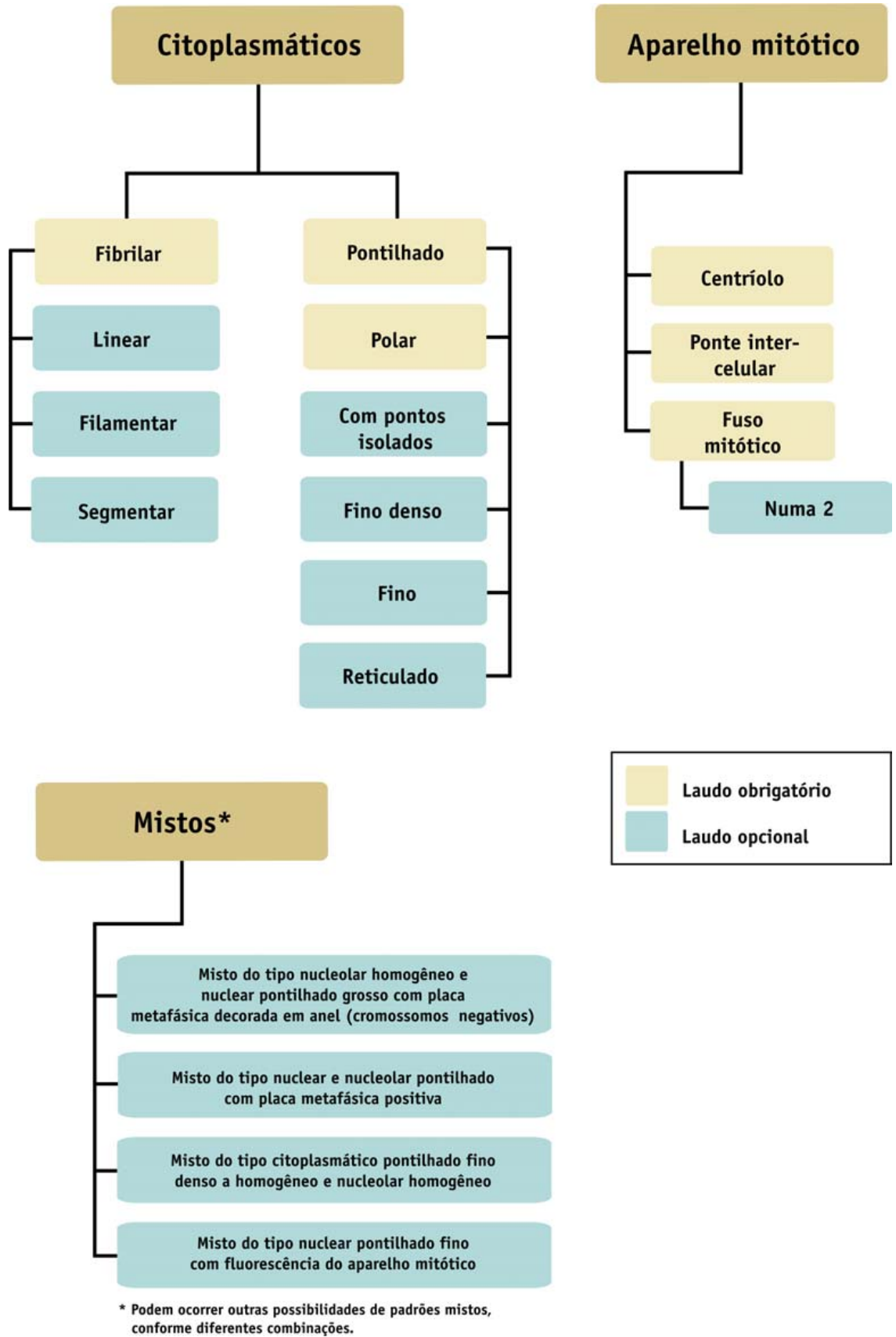


Figura 3: Árvore de decisão do II Consenso Brasileiro de Fator Antinúcleo em Células Hep-2, parte 2 (18)

Após a implantação do II Consenso, surgiram outras demandas. Os laboratórios sentiram imediata dificuldade na classificação dos nucléolos do padrão nuclear homogêneo e não havia clareza em relação à definição dos padrões mistos. Discutia-se a necessidade de definição do título de triagem e da titulação do conjugado uma vez que era evidente a diversidade de equipamentos utilizada nos laboratórios, fato gerador de divergência nos resultados da titulação em diferentes serviços (20).

Deste modo, foi realizado também em Goiânia no ano de 2007, o III Consenso brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2, com apresentação de novas propostas de soluções para os problemas levantados além da avaliação pelo grupo de especialistas da necessidade de implantação do controle de qualidade para o teste e a revisão das relevâncias clínicas (20).

Durante o III consenso foram feitas adequações na terminologia dos padrões mistos e nuclear homogêneo, sugerido diretrizes para o controle da qualidade do ensaio e atualizadas as relevâncias clínicas (20). Também foram apresentadas proposições de realização de estudos para incorporação de dois novos padrões apresentados (Padrão citoplasmático em anéis e bastões e padrão nuclear pontilhado fino tendendo a homogêneo) (FIGURA 4) (20).

Naquela ocasião o grupo de especialistas foi unânime em recomendar que os laboratórios brasileiros adotassem a titulação do conjugado como medida para adequação da quantidade de fluorocromo e tão logo padronizar os sistemas de leitura buscando maior reprodutibilidade entre os serviços (20).

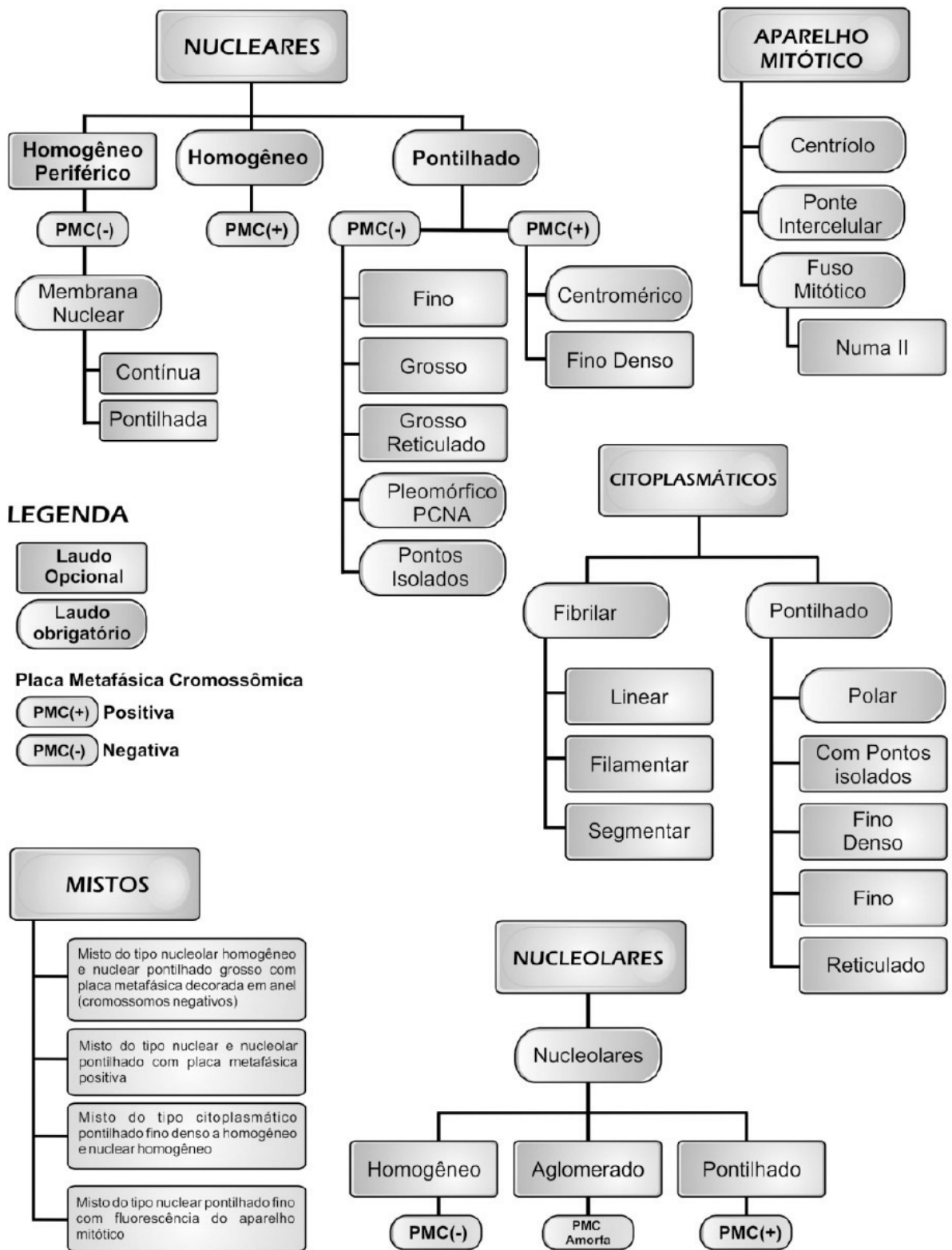


Figura 4: Árvore de decisão do III Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2 (FAN). Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2, controle de qualidade e associações clínicas. (20)

Em setembro de 2012 foi realizado o IV Consenso Brasileiro para pesquisa de auto anticorpos em células Hep-2, em Vitória no Espírito Santo. Já havia embasamento científico para o reconhecimento dos dois novos padrões denominados de padrão citoplasmático em anéis e bastões e padrão nuclear quase-homogêneo. No total, foram emitidas 10 novas recomendações relacionadas a caracterização de padrões (FIGURA 5), procedimento técnico, controle de qualidade, utilização de métodos alternativos e organização do laudo (21).

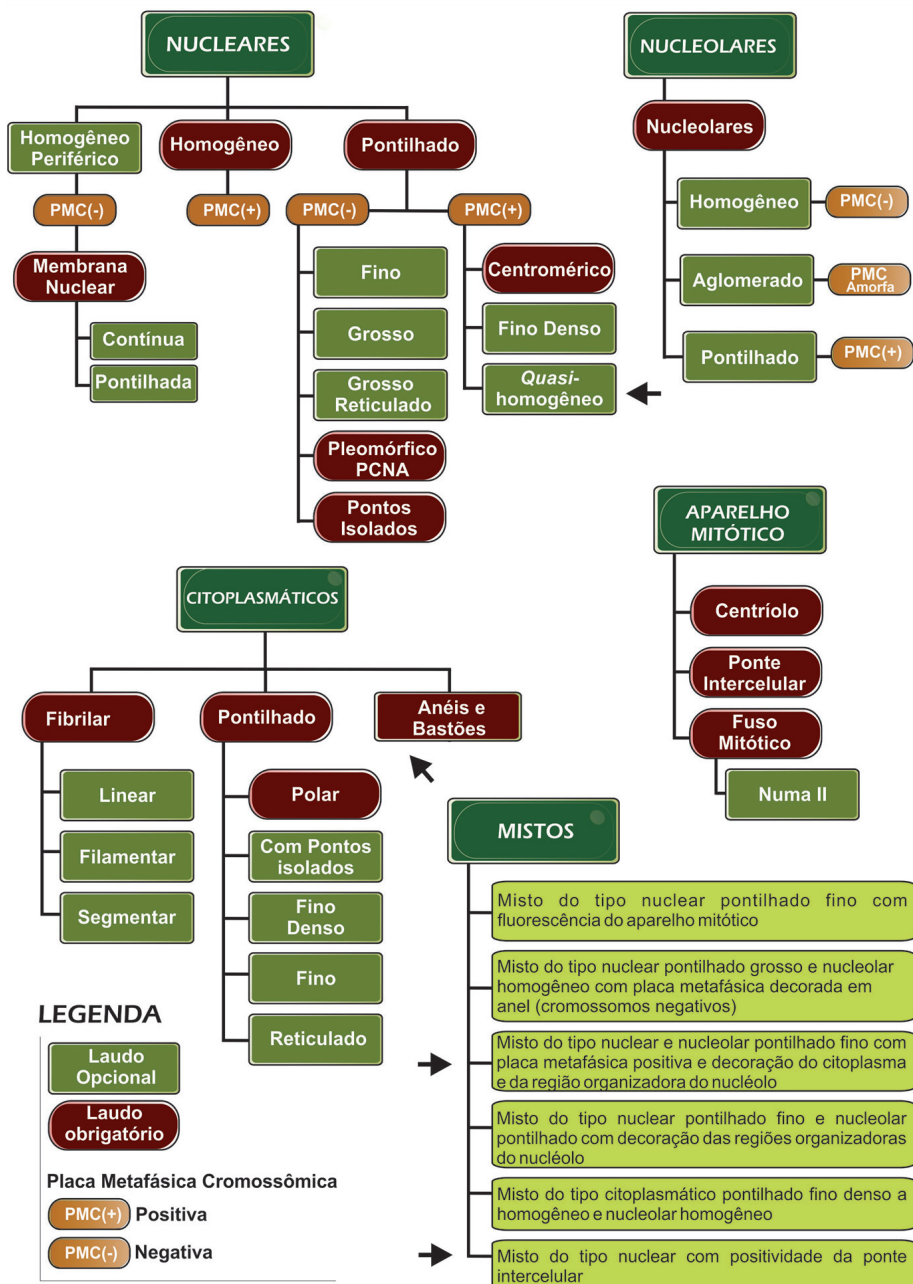


Figura 5: Árvore de decisão do IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2. (21)

Em 2014, foi realizado durante o 12º Workshop em autoanticorpos e autoimunidade em São Paulo – Brasil, o I consenso internacional de padronização de nomenclatura dos padrões de anticorpos antinúcleo em células Hep-2 (23). Neste foi definida uma árvore de classificação com três grupos: nuclear, citoplasmático e mitótico (Figura 6) (23).

Dentro dessas classificações os padrões receberam códigos alfa numéricos de AC-1 a AC-28 (Figura 6) (23). Nem todos os padrões reconhecidos foram apresentados na árvore, definiu-se que estes seriam incluídos posteriormente nas próximas discussões (23). O consenso também trouxe algumas correlações clínicas já estabelecidas com os padrões apresentados (23).

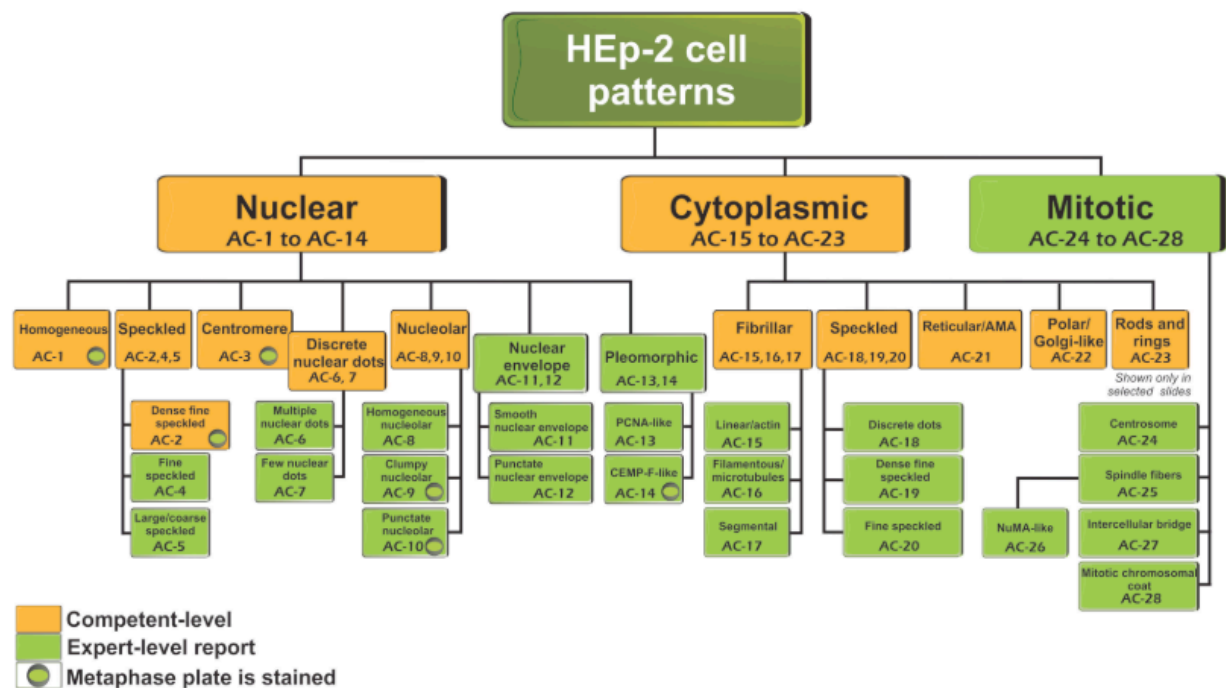


Figura 6: Árvore de decisão do I consenso internacional de padronização de nomenclatura dos padrões de anticorpos antinúcleo em células Hep-2. (23)

Em 2016, ocorreu o II Workshop do consenso internacional de padrões de anticorpos antinúcleo (ICAP) em Dresden, Alemanha, durante o 12º simpósio de autoanticorpos de Dresden (24). Neste foi determinado que os laudos deveriam conter o tipo do método que foi utilizado para a realização do exame de FAN, seguido pelo resultado (positivo ou negativo) – padrão encontrado – titulação e se indicado um comentário que auxiliaria na interpretação do resultado, porém sem fazer associações clínicas (24).

Em 2018, após o quarto workshop ICAP realizado em Dresden, Alemanha, durante o 13º simpósio de autoanticorpos de Dresden, foram acrescentados a árvore de classificação os padrões AC-0, que foi definido como negativo; AC-XX, utilizado para reportar novos padrões ou padrões não incluídos na árvore; e AC-29 correspondente ao anti-topoisomerase I (Figura 7) (26,28).

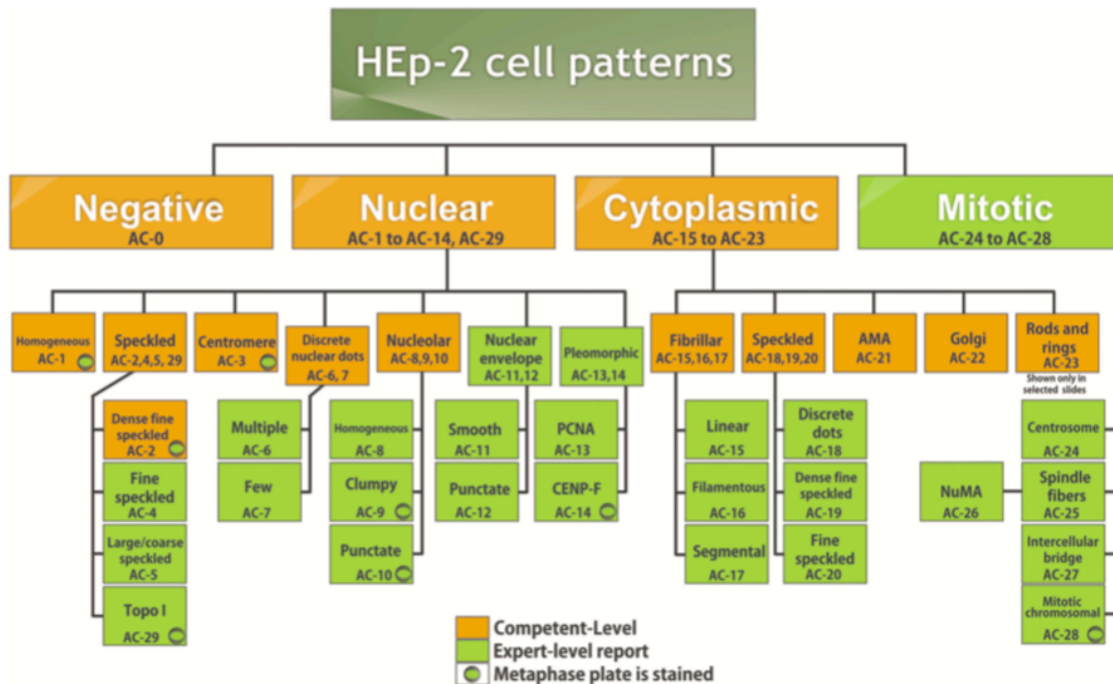


Figura 7: Árvore de decisão do quarto workshop ICAP (26,28).

O V consenso foi publicado em 2019 com recomendação de uma nomenclatura única para o ensaio (FAN-Pesquisa de autoanticorpos anticélula) (22). Além disso, focou na harmonização entre os algoritmos dos Consensos Brasileiro e Internacional. Recomendou ainda a inclusão do código alfanumérico de classificação do ICAP aos padrões reconhecidos pelo Consenso Brasileiro (AC-0 ao AC-29) (22).

No entanto, algumas recomendações do Consenso internacional não foram absorvidas (22). O Consenso brasileiro se manteve reconhecendo 33 padrões enquanto o internacional reconhece 30 (22). Quanto as recomendações, o consenso brasileiro optou por: manter os padrões nucleolares como um grupo distinto; manter a classificação do padrão nuclear pontilhado em subgrupos com placa metafásica positiva e placa metafásica negativa; manter o padrão centromérico ligado ao grupo de padrões nucleares pontilhados; manter o padrão pontilhado com pontos isolados

no subgrupo dos pontilhados com placa metafásica negativa; não incorporar na árvore principal os padrões mitótico do tipo envelope cromossômico, CENP-F e Topo I, contemplando estes no grupo de padrões mistos (22).

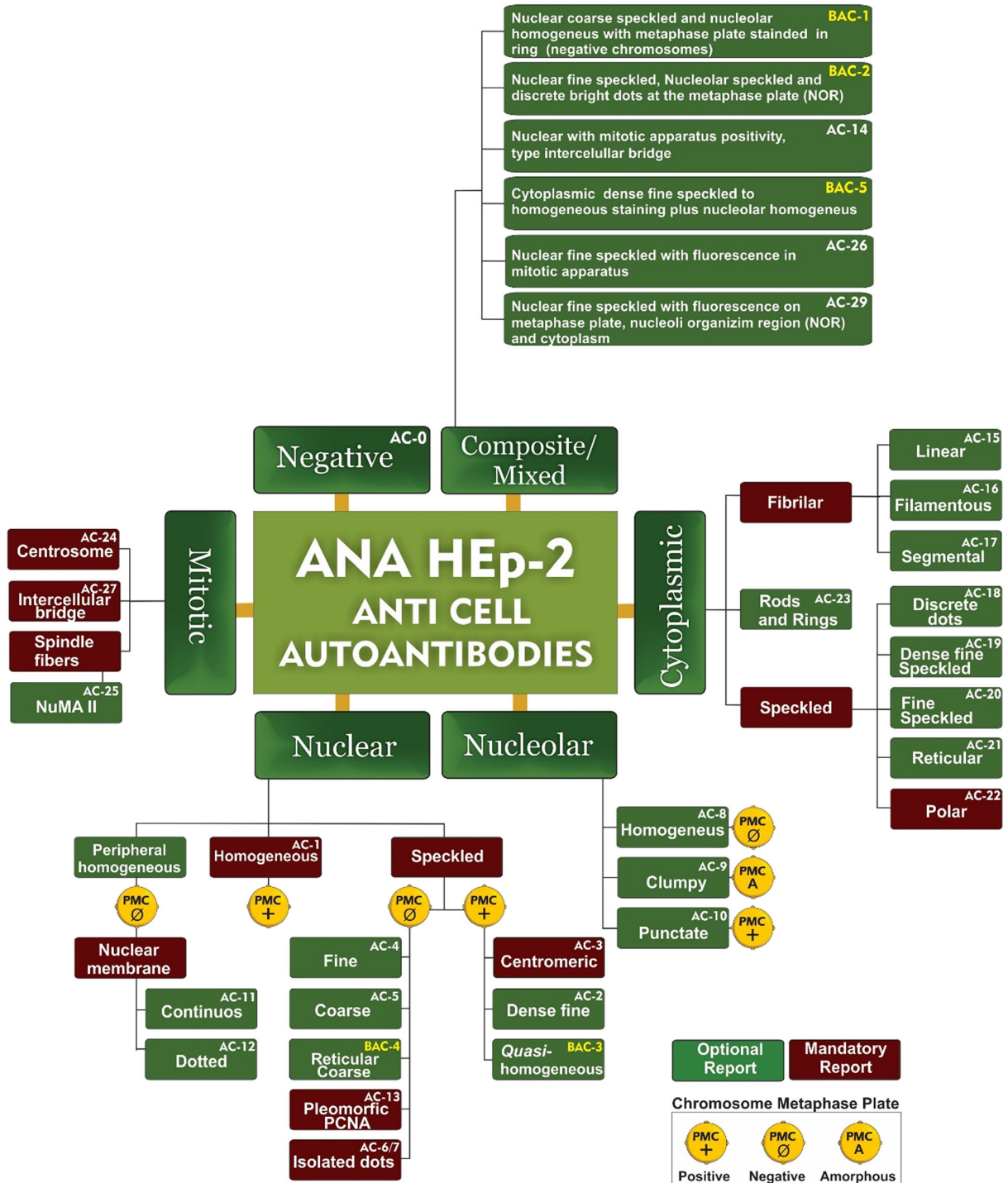


Figura 8: Árvore de decisão do V Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células Hep-2. (22)

A partir do pioneirismo dos Consensos Brasileiros, houve, nos últimos anos, uma discussão em âmbito internacional que propiciou significativa evolução e

implementação de critérios metodológicos que contemplaram o reconhecimento de mais de 30 padrões simples e diversas possibilidades de padrões complexos (mistos) e o progressivo estímulo a implementação de parâmetros de leitura, de interpretação de controle de qualidade e a inclusão de novos padrões (17,18,20–27).

Frente a essa realidade de mudanças constantes é necessário que os médicos que lidam diariamente com a interpretação desses resultados estejam atualizados e aptos a compreender os resultados em sua magnitude e assim realizar uma correlação clínica pertinente.

O exame ANA-Hep2 é padrão ouro na triagem de autoanticorpos, no entanto a correlação clínica dos padrões com doenças autoimunes é variável (13–16,20,25,29). Ele revela o padrão de fluorescência que sugere a presença de autoanticorpos, os quais seriam os mais associados a determinadas doenças (13,20,25) O exame também traz a titulação, a qual é mais uma pista da presença de comorbidades, uma vez que títulos mais elevados são mais associados a doenças, por aumentarem a chance de um autoanticorpo estar presente (28).

Como exame de triagem, não há uma associação perfeita entre o padrão encontrado e as doenças conhecidas, de forma que o uso do teste na prática clínica depende do conhecimento do médico assistente sobre este, suas limitações e as doenças que a ele podem ser relacionadas (28). O seu uso na prática clínica esbarra em alguns obstáculos como o início recente da padronização internacional levando a uma falta de uniformidade na literatura prévia com relação as publicações a respeito das correlações entre padrões e doenças (28).

Alguns autoanticorpos apresentam correspondência de frequência elevada em determinadas doenças (Quadros 1, 2 e 3) (28). O padrão nuclear pontilhado grosso, por exemplo, pode ser resultante da presença do anticorpo anti-Sm, o qual é fortemente relacionado ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (13,28). No entanto, esta doença pode estar associada a autoanticorpos diversos, cada um com um padrão diferente (13,28). Além disso, de acordo com TAN et al, outros autoanticorpos também estão presentes em até 35% indivíduos saudáveis quando considerada uma diluição de 1/40, e de acordo com MARIZ et.al 13,3% na diluição de 1/80 (15,30). Essa positividade em indivíduos saudáveis reflete o grau de autoimunidade fisiológica do indivíduo (13,28,30).

Quadro 1: Relevância clínica dos padrões nucleares e nucleolares

Código internacional	Padrão	Relevância clínica
AC-1	Nuclear homogêneo	LES, hepatite autoimune crônica ou artrite idiopática juvenil, lúpus induzido por drogas.
AC-2	Nuclear Pontilhado fino Denso	Alto título em indivíduos aparentemente saudáveis ou em pacientes que não têm uma SARD.
AC-3	Nuclear centromérico	Esclerose sistêmica cutânea limitada, ES, fenômeno de Raynaud, SJ, CBP.
AC-4	Nuclear Pontilhado Fino	SJ, LES, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso neonatal com bloqueio cardíaco congênito, ES e ES/MIA, dermatomiosite
AC-5	Nuclear pontilhado grosso	LES, ES, ES/MIA, DMTC, UCTD.
AC-6	Nuclear de múltiplos pontos isolados	MIA, CBP, dermatomiosite.
AC-7	Nuclear de poucos pontos isolados	Raramente encontrado no LES, ES, SJ, ES/MIA.
AC-8	Nucleolar homogêneo	ES, ES/MIA, LES, UCTD, doença intersticial idiopática pulmonar, hipertensão pulmonar, SJ.
AC-9	Nucleolar aglomerado	ES.
AC-10	Nucleolar pontilhado	ES, fenômeno de Raynaud, SJ, neoplasias.
AC-11	Membrana nuclear continua	Citopenias autoimunes, doenças hepáticas autoimunes, esclerodermia linear, síndrome antifosfolípideo e SARD.
AC-12	Membrana nuclear pontilhada	CBP, doenças hepáticas autoimunes, LES, ES, SJ.
AC-13	PCNA-like	LES, ES, MIA, artrite reumatoide, hepatite C.
AC-14	CENP-F-like	Neoplasias de mama, pulmão, cólon, cérebro, ovário; linfoma; doença de Crohn; doenças hepáticas autoimunes; SJ; doença de enxerto versus hospedeiro.
AC-29	TOPOI-like	ES, ES cutânea difusa e formas mais agressivas de ES.

* LES – Lupus eritematoso sistêmico, SARD – Doença reumática autoimune sistêmica, CBP – Cirrose biliar primária, SJ – Síndrome de Sjögren, ES – esclerose sistêmica, MIA – Miopatia inflamatória autoimune, ES/MIA – Síndrome de sobreposição de Esclerose sistêmica – miopatia inflamatória autoimune, DMTC – Doença mista do tecido conjuntivo; UCTD – Doença do tecido conjuntivo indiferenciada. Fonte: Damoiseaux J, et al. 2019²⁸.

Quadro 2: Relevância clínica dos padrões citoplasmáticos.

Código internacional	Padrão	Relevância clínica
AC-15	Fibrilar Linear	Hepatite autoimune tipo I, Hepatite C crônica, doença celíaca isotipo IgA, raro em SARD.
AC-16	Fibrilar filamentar	Não é típico de SARD. Importante na doença hepática alcoólica, fibrose pulmonar, pneumonia, hepatite autoimune, hepatite C crônica, mononucleose infecciosa, carcinoma de nasofaringe, neuropatia sensomotora progressiva, polineuropatia desmielinizante, coreia de Sydeham, PANDAS.
AC-17	Fibrilar segmentar	LES, hepatite autoimune tipo I, neuropatia desmielinizante inflamatória crônica.
AC-18	Pontos discretos	LES, artrite reumatoide, CBP, ES cutânea limitada, ataxia e neuropatia sensorial motora, glioblastoma, derrame pleural idiopático.
AC-19	Fino Denso	LES, síndrome antisintetase, doença pulmonar intersticial, poliartrites, fenômeno de Raynaud, MIA.
AC-20	Pontilhado fino	Síndrome antisintetase, doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud. MIA.
AC-21	Pontilhado reticulado	CBP, ES, CBP/SJ, CBP/ES.
AC-22	Citoplasmático pontilhado polar/golgi-like	SJ, LES, artrite reumatoide, DMTC, ataxia cerebelar idiopática, degeneração para neoplásica cerebelar, doença do silêncio, infecção por HIV, infecção por Epstein barr.
AC-23	Anéis e Bastões	Paciente com hepatite crônica tratado com terapia combinada de alfa interferon, perguilado, ribavirina; pacientes com LES em tratamento com ácido micofenólico, azatioprina, metotrexate, aciclovir.

* LES – Lupus eritematoso sistêmico, SARD – Doença reumática autoimune sistêmica, CBP – Cirrose biliar primária, PANDAS – síndrome neuropsiquiátrica de início agudo pediátrico, SJ – Síndrome de Sjögren, ES – esclerose sistêmica, MIA – Miopatia inflamatória autoimune, DMTC – Doença mista do tecido conjuntivo, CBP/SJ – cirrose biliar primária associada a Síndrome de Sjögren, CBP/ES - cirrose biliar primária associada a esclerose sistêmica. Fonte: Damoiseaux J, et al. 2019²⁸.

Quadro 3: Relevância clínica dos padrões do aparelho mitótico.

Código internacional	Padrão	Relevância clínica
AC-24	Centrossomo	ES, fenômeno de Raynaud, LES e artrite reumatoide.
AC-25	Fuso mitótico	LES, SJ.
AC-26	NUMA-II	SJ, LES, UCTD, ES, artrite reumatoide.
AC-27	Ponte intercelular	ES, LES, neoplasias malignas, ataxia idiopática, hemoglobinúria paroxística noturna.
AC-28	Envelope cromossômico	LES, carcinoma, LES discoide, Leucemia linfocítica crônica, SJ, polimialgia reumática.

* LES – Lupus eritematoso sistêmico, SJ – Síndrome de Sjögren, ES – esclerose sistêmica, UCTD – Doença do tecido conjuntivo indiferenciada. Fonte: Damoiseaux J, et al. 2019²⁸.

Diante dessas limitações e fatores de confusão a solicitação indiscriminada do teste sem um cenário clínico que justifique, pode deixar o solicitante com um laudo positivo, sem uma explicação pertinente (13). A positividade do teste nesses casos pode levar ao diagnóstico incorreto de indivíduos saudáveis, gerando a exposição desses a tratamentos desnecessários e prejudiciais (28). Por outro lado, o exame é

considerado um teste de triagem e, assim, poderia ser utilizado para acompanhamento de pacientes como estratégias de prevenção, no entanto ainda não há dados sólidos que reforcem essa estratégia (28).

Sendo assim, a interpretação correta, assim como a solicitação criteriosa dos exames, evita custos e impactos psicológicos e físicos desnecessários nos pacientes. Para que o médico assistente tenha ferramentas para embasar seu raciocínio clínico é fundamental que exista uma padronização na realização do teste, na sua leitura e na forma com que ele é interpretado (28).

A padronização internacional da descrição dos padrões de fluorescência permite que a literatura internacional se reporte a eles de forma uniforme, facilitando a ampliação das possibilidades de correlações clínicas ao fornecer uma amostra ampla e padronizada (28).

Os consensos em pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2 almejam oferecer ao profissional de saúde essa padronização com o objetivo de auxiliar na prática clínica. Cabe ao profissional conhecê-lo e contribuir para o seu aperfeiçoamento.

Os Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEP-2 vem sendo aprimorados nos últimos 20 anos e inspiraram as estratégias de padronização internacional, no entanto não existe até o momento nenhuma publicação que quantifique a abrangência desse conteúdo. Os médicos reumatologistas são profissionais que estudam dentro da sua área de atuação as doenças autoimunes e, portanto, a especialidade médica que teria um maior contato com os exames de FAN-Hep-2.

É necessário reconhecer qual o impacto desse conteúdo no meio médico e como eles influenciam na interpretação dos exames laboratoriais e conseqüentemente no diagnóstico. A avaliação do conhecimento dos profissionais de saúde sobre as recomendações é fundamental para determinar qual a importância delas para a prática clínica.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar o impacto dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 na prática clínica dos reumatologistas

Objetivos Específicos

Determinar a percepção dos reumatologistas a respeito das determinações dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2.

Avaliar se a utilização das determinações dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 pelos reumatologistas auxilia na interpretação dos exames laboratoriais

REFERÊNCIAS

1. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *MAYO CLIN PROC.* 1969;44:579–99.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271–7.
3. Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD. A Serum Factor in Lupus Erythematosus with Affinity for Tissue Nuclei. *BMJ.* 1957 Sep 28;2(5047):732–4.
4. Friou GJ, Finch SC, Detre KD, Santarsiero C. Interaction of Nuclei and Globulin from Lupus Erythematosus Serum Demonstrated with Fluorescent Antibody Information about subscribing to The Journal of. *J Immunol.* 1957;80:324–9.
5. Beck JS. Variations in the morphological patterns of “autoimmune” nuclear fluorescence. *Lancet.* 1961;3:1203–5.
6. Dellavance A, Leser PG, Andrade LEC. Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(4):265–75.
7. Hansson H, Trowald-Wigh G, Karlsson-Parra A. Detection of Antinuclear Antibodies by Indirect Immunofluorescence in Dog Sera: Comparison of Rat Liver Tissue and Human Epithelial-2 Cells as Antigenic Substrate. *J Vet Intern Med [Internet].* 1996 Jul;10(4):199–203.
8. Beyne-Rauzy O, Thébault S, Adoue D, Fortenfant F. Anti-PCNA antibodies: prevalence and predictive value. *Jt Bone Spine.* 2005 Oct;72(5):432–5.
9. Ramos CI. Evaluation of Bisphenol A Genotoxicity and Interference on Doxorubicin Effects in HEp-2 and MRC-5 Cell Lines Agradecimentos. Universidade de Lisboa; 2017.
10. Malyavantham K, Suresh L. Analysis of DFS70 pattern and impact on ANA screening using a novel HEp-2 ELITE/DFS70 knockout substrate. *Autoimmun Highlights.* 2017;8(1):1–10.
11. Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with Hep-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12:137–41.
12. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989 Jan;44:93–151.
13. Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo How to interpret and appropriately appreciate the antinuclear antibody test. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(3):157–68.
14. Sener AG, Afsar I. Frequency of dense fine speckled pattern in immunofluorescence screening test. *Eur J Rheumatol.* 2015;2(3):103–5.
15. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC.

- Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):191–200.
16. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LEC, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med.* 2016;16(3):273–93.
 17. Dellavance A, Júnior AG, Cintra AF., Ximenes AC, Nuccitelli B, Mühlen CA vo., et al. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2 The first Brazilian Consensus for Standardization of ANA in HEp-2 Cells. *J Bras Patol e Med Lab.* 2002;38(3):201–16.
 18. Dellavance A, Junior AG, Cintra AFU, Ximenes AC, Nuccitelli B, Taliberti BH. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2 (*) II Brazilian Consensus on Antinuclear Antibodies in HEp-2 Cells nucleolus, cytoplasm and mitotic apparatus, as well as its clinical associations. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(3):129–40.
 19. Dellavance A, Gallindo C, Soares MG, Pereira N, Mortara RA, Andrade LEC. Redefining the Scl-70 indirect immunofluorescence pattern : autoantibodies to DNA topoisomerase I yield a specific compound immunofluorescence pattern. 2009;48(April):632–7.
 20. Franciscantonio PLC, Andrade LEC, Cruvinel WDM, Nuccitelli B, Taliberti BH, Bueno C, et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2 : perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. *J Bras Patol e Med Lab.* 2009;45:185–99.
 21. Franciscantonio PLC, Cruvinel W de M, Dellavance A, Andrade LEC, Taliberti BH, von Mühlen CA, et al. IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(1):44–50.
 22. Cruvinel W de M, Andrade LEC, von Mühlen CA, Dellavance A, Ximenes AC, Bichara CD, et al. V Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on hep-2 cells. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):28.
 23. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, Cruvinel WM, Franciscantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014–2015. *Front Immunol.* 2015;6.
 24. Chan EKL, Damoiseaux J, De Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Franciscantonio PLC, et al. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus.* 2016;25(8):797–804.
 25. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Franciscantonio PLC, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):1–8.
 26. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid J, Fritzler MJ, et al.

- International consensus on antinuclear antibody patterns: Definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1783–8.
27. Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, De Melo Cruvinel W, Damoiseaux J, et al. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: Defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1799–802.
 28. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):879–89.
 29. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2009;19(3):219–28.
 30. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1601–11.

AVALIAÇÃO DOS CONSENSOS BRASILEIROS PARA PESQUISA DE AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEP-2 NA PERSPECTIVA DO REUMATOLOGISTA

Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio, Paulo Luiz Carvalho Francescantonio,
Luiz Eduardo Coelho Andrade, Leandro Augusto, Wilson De Melo Cruvinel

RESUMO

Objetivo: Avaliar a percepção dos reumatologistas a respeito das determinações dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 e como as determinações dos Consensos Brasileiros auxiliam na prática clínica. **Metodologia:** Foi aplicado um questionário que avaliou a perspectiva dos reumatologistas a respeito dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, resultando em uma amostra de 414 reumatologistas. Os resultados foram analisados utilizando método simples de porcentagem pela utilização do programa Microsoft® Excel e os dados dicotômicos foram analisados pelo teste qui-quadrado pelo programa Epi Info™. **Resultados:** Dos participantes, 70% afirmaram que o seu conhecimento sobre o teste de FAN HEp-2 era satisfatório ou excelente; e 43% afirmaram que conhecem as recomendações dos consensos de modo geral sem distinguir a edição do consenso a que se referem. A Revista Brasileira de Reumatologia foi o meio de acesso ao material mais utilizado pelos especialistas (50%). O padrão mais importante considerado pelos especialistas foi o nuclear homogêneo (78%). Ao total, 65% dos participantes declararam que a sua satisfação com relação aos Consensos Brasileiros é maior ou igual a 80%. Não houve diferença significativa entre as regiões quando analisados os dados dicotômicos. **Conclusão:** Os reumatologistas brasileiros têm conhecimento a respeito do material dos Consensos Brasileiros e a maioria está satisfeito com o conteúdo desses, uma vez que suas recomendações auxiliam na prática clínica. Os especialistas também reconhecem os padrões mais associados a doenças autoimunes reumáticas e tem usado as determinações dos Consensos para a interpretação dos exames laboratoriais
Palavras-chave: Autoimunidade; Doenças autoimunes; FAN; HEp-2.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the knowledge of rheumatologists regarding the determinations of the Brazilian Consensus for research of autoantibodies in HEp-2 cells and how the determinations of the Brazilian Consensus assist in clinical practice. **Methodology:** A questionnaire was applied to evaluate the perspective of

rheumatologists regarding the Brazilian Consensus for research of autoantibodies in HEp-2 cells, resulting in a sample of 414 rheumatologists. The results were analyzed using a simple percentage method using Microsoft® Excel 2016 and the dichotomous data were analyzed by the chi-square test using the Epi Info™ program. **Results:** Of the participants, 70% said that their knowledge about the ANA HEp-2 test was greater than or equal satisfactory; and 43% stated that they know the consensus recommendations in general without distinguishing the edition of the consensus to which they refer. The Advances in Rheumatology was the means of access to the material most used by specialists (50%). The most important pattern considered by the specialists was the homogeneous nuclear (78%). In total, 65% of the participants declared that their satisfaction with the Brazilian Consensus is greater than or equal to 80%. There was no significant difference between the country regions when analyzing the dichotomous data. **Conclusion:** Brazilian rheumatologists are aware of the material in the Brazilian Consensus and most are satisfied with its content, since their recommendations help in clinical practice. Experts also recognize the patterns most associated with rheumatic autoimmune diseases and have used Consensus guidelines for the interpretation of laboratory tests.

Keywords: Autoimmunity; Autoimmune diseases; ANA; HEp-2.

INTRODUÇÃO

A avaliação de autoanticorpos em células HEp-2 (ANA HEp-2) representa, no contexto atual, uma relevante ferramenta para auxílio diagnóstico na investigação de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (1). A metodologia do teste, nos últimos anos, passou por um intenso processo de aperfeiçoamento e padronização, sobretudo na realização e interpretação do teste (2–6). Tais ações de padronização iniciaram no Brasil a partir do ano de 2000, com a organização do primeiro Consenso Brasileiro, servindo como referência para a construção de modelos internacionais similares à padronização brasileira (7–11). Até o momento, foram publicados cinco Consensos Brasileiros e quatro Workshops internacionais sobre o assunto (2–11).

O primeiro Consenso Brasileiro de Autoimunidade foi motivado por três aspectos principais: nomenclatura dos padrões no Brasil, na ocasião muito heterogênea, sendo que, um mesmo padrão possuía diferentes denominações, ausência de parâmetros de leitura da lâmina e ausência de organização dos padrões em grupos de classificação (2).

Os grupos de padrões foram organizados em uma árvore (2). Além disso, o primeiro Consenso englobou a abordagem do título de triagem do ensaio, os

critérios de leitura da lâmina e a definição dos padrões citoplasmáticos como FAN negativo (2).

Os demais consensos foram aprimorando as técnicas de padronização e englobando novas recomendações baseadas nas dúvidas que surgiam com o uso das técnicas e classificações estabelecidas (3–6).

Em 2014, foi realizado durante o 12º Workshop em autoanticorpos e autoimunidade em São Paulo – Brasil, o Primeiro Consenso Internacional de Padronização de Nomenclatura dos Padrões de Anticorpos Antinúcleo em Células HEp-2 (7). Neste foi definida uma árvore de classificação com 3 grupos: nuclear, citoplasmático e mitótico (7). Dentro dessas classificações os padrões receberam códigos alfa numéricos de AC-1 a AC-28 (7). Nem todos os padrões reconhecidos são apresentados na árvore, definiu-se que eles seriam incluídos posteriormente nas próximas discussões (7). O consenso também trouxe algumas correlações clínicas já estabelecidas com os padrões apresentados (7).

O grupo internacional possui mais quatro publicações que, da mesma forma que o brasileiro, aprimoraram as recomendações baseados na prática e na aquisição de novas informações (8–11).

Em 2018, após o quarto workshop do Consenso Internacional de Padrões de Anticorpos Antinúcleo (ICAP) realizado na Alemanha durante o 13º simpósio de autoanticorpos de Dresden, foram acrescentados à árvore de classificação os padrões AC-0, que foi definido como negativo; AC-XX, utilizado para reportar novos padrões ou padrões não incluídos na árvore; e AC-29 correspondente ao anti-topoisomerase I (Figura 1) (9,11).

O V Consenso Brasileiro foi publicado em 2019 com recomendação de uma nomenclatura única para o ensaio (FAN-Pesquisa de autoanticorpos anticélula) (6). Ele foi focado na harmonização entre os algoritmos dos Consensos Brasileiro e Internacional, além de recomendar a inclusão do código alfanumérico de classificação do ICAP aos padrões reconhecidos pelo Consenso Brasileiro (AC-0 ao AC-29) (6).

No entanto, algumas recomendações do Consenso Internacional não foram absorvidas (6). O Consenso Brasileiro se manteve reconhecendo 33 padrões enquanto o Internacional reconhece 30 (6). Quanto às recomendações, o Consenso Brasileiro optou por: manter os padrões nucleolares como um grupo distinto; manter a classificação do padrão nuclear pontilhado em subgrupos com placa metafásica

positiva e placa metafásica negativa; manter o padrão centromérico ligado ao grupo de padrões nucleares pontilhados; manter o padrão pontilhado com pontos isolados no subgrupo dos pontilhados com placa metafásica negativa; não incorporar na árvore principal os padrões mitótico do tipo envelope cromossômico, CENP-F e Topo I, contemplando estes no grupo de padrões mistos (6) (Figura 2).

A partir do pioneirismo dos Consensos Brasileiros, houve, nos últimos anos, uma discussão em âmbito internacional que propiciou significativa evolução e implementação de critérios metodológicos que contemplaram o reconhecimento de mais de 30 padrões simples, diversas possibilidades de padrões complexos (mistos), progressivo estímulo a implementação de parâmetros de leitura, de interpretação, de controle de qualidade e a inclusão de novos padrões (2–5). Frente a essa realidade de mudanças constantes é necessário que os médicos que lidam diariamente com a interpretação desses resultados estejam atualizados e aptos a compreender os resultados em sua magnitude e assim realizar uma correlação clínica pertinente.

Como exame de triagem, não há uma associação perfeita entre o padrão encontrado e as doenças conhecidas. Dessa forma, o uso do teste na prática clínica depende do conhecimento do médico assistente sobre o teste, suas limitações e as doenças que a ele podem ser relacionadas (12). O seu uso na prática clínica esbarra em alguns obstáculos como o início recente da padronização internacional levando a uma falta de uniformidade na literatura prévia com relação as publicações a respeito das correlações entre padrões e doenças (12).

Alguns autoanticorpos apresentam correspondência de frequência elevada em determinadas doenças, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (12,13). No entanto, esta doença pode estar associada a autoanticorpos diversos, cada um com um padrão diferente (12,13). Além disso, de acordo com TAN et al, outros autoanticorpos também estão presentes em até 35% dos indivíduos sadios quando considerada uma diluição de 1/40. Essa positividade em indivíduos sadios reflete o grau de autoimunidade fisiológica do indivíduo (12–14).

Diante dessas limitações a positividade do teste, nesses casos, pode levar ao diagnóstico incorreto de indivíduos sadios, gerando a exposição destes a tratamentos desnecessários e prejudiciais (12). Sendo assim, para que o médico assistente tenha ferramentas para embasar seu raciocínio clínico é fundamental que exista uma padronização na realização do teste, na sua leitura e na forma com que ele é interpretado (12).

Os consensos em pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 almejam oferecer ao profissional de saúde essa padronização com o objetivo de auxiliar na prática clínica. Cabe ao profissional conhecê-lo e contribuir para o seu aperfeiçoamento. O objetivo deste estudo foi avaliar o conhecimento dos reumatologistas a respeito das determinações dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 e como as determinações dos Consensos Brasileiros auxiliam na prática clínica.

METODOLOGIA

Para avaliar o impacto dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 na percepção dos reumatologistas, foi feito um estudo quantitativo transversal por meio de um questionário. Tal instrumento foi elaborado em conjunto com a Comissão de Laboratórios da Sociedade Brasileira de Reumatologia. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, pelo parecer de número 2872574

O questionário virtual foi desenvolvido mediante utilização de linguagem HTML5, CSS3, JQuery e PHP 5, em banco de dados MySQL hospedado em servidor com Sistema Operacional Linux e servidor web Apache 2.2. O formulário de pesquisa foi aplicado por meio de uma plataforma virtual no endereço eletrônico oficial do consenso e de forma física com questionários aplicados no 36° Congresso Brasileiro de Reumatologia.

Por intermédio da Comissão de Laboratório da SBR, o link, para o formulário, foi enviado aos endereços eletrônicos dos médicos reumatologistas inscritos na Sociedade Brasileira de Reumatologia com o convite para participação na pesquisa.

O convite direcionava o participante para a página oficial do consenso brasileiro (<http://www.hep-2.com.br>) no qual, o médico era levado a um link que dava acesso ao termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). A participação na pesquisa foi voluntária. Após a confirmação de que o sujeito se dispunha a participar da pesquisa e de que estava ciente sobre o TCLE, ele era direcionado a plataforma de cadastro onde inseria o seu e-mail, evitando, assim, a duplicidade dos dados. Após essa fase, o participante teve acesso ao questionário, o qual ficou disponível *online* por todo o período da pesquisa, janeiro a dezembro de 2019.

Durante todo o período da pesquisa o participante poderia editar suas respostas. Após a confirmação das respostas o participante não tinha mais acesso às respostas confirmadas.

Outra forma de coleta de dados ocorreu durante o 36º Congresso Brasileiro de Reumatologia. Com autorização da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os congressistas eram abordados e convidados a participar da pesquisa, podendo escolher duas formas de preenchimento: online, através do site mencionado acima, ou pelo questionário físico que teria os dados lançados posteriormente na plataforma. Após a obtenção da amostra de 521 participantes, foram excluídos todos os participantes que não se auto-referiram como médicos reumatologistas. Após a exclusão, 414 participantes foram elegíveis para compor a amostra. Uma amostra significativa ($p < 0,05$) com intervalo de confiança de 95%.

Para a análise dos dados foi utilizado método simples de porcentagem pela utilização do programa Microsoft® Excel 2016, feito teste qui-quadrado para comparação das perguntas dicotômicas por região, utilizando o programa Epi Info™.

RESULTADOS

A Sociedade Brasileira de reumatologia segundo registro em sua base de dados conta com 2359 reumatologistas. Desses 3,7% (87) encontram-se na região Norte, 15,4% (363) na Nordeste, 7,8% (185) na Centro-Oeste, 57,6% (1559) na Sudeste e 15,8% (365) na Sul. A amostra foi composta por 414 participantes. Uma amostra significativa ($p < 0,05$) com intervalo de confiança de 95%.

Os participantes eram provenientes de 26 estados Brasileiros e do Distrito federal: 0,2 % (1) do Acre, 1 % (4) Alagoas, 1,2% (5) Amazonas, 0,2 % (1) Amapá, 2,4% (10) Bahia, 3,8% (16) Ceará, 1,4 % (7) Espírito Santo, 3,8% (16) Goiás, 1,4% (6) Maranhão, 12 % (50) Minas Gerais, 1,4% (6) Mato Grosso do Sul, 0,5% (2) Mato Grosso, 1,4% (6) Pará, 0,7% (3) Paraíba, 3,8% (16) Pernambuco, 1,4% (6) Piauí, 7,0 % (29) Paraná, 10,1% (42) Rio de Janeiro, 1,9% (8) Rio Grande do Norte, 0,5% (2) Rondônia, 0,2% (1) Roraima, 1,9% (8) Rio Grande do Sul, 3,6% (15) Santa Catarina, 0,7% (3) Sergipe, 31,6% (131) São Paulo, 3,1% (13) do Distrito Federal , 0,5% (2) Tocantins, 1,2% (5) não responderam a essa pergunta. Esses residem em 127 cidades diferentes.

Quando divididos por região, 4% (18) eram da região norte, 17% (72) eram da região Nordeste, 9% (37) eram da região Centro-Oeste, 13% (52) eram da região Sul e 56% (230) eram da região sudeste. Os outros 1% (5) não responderam a essa pergunta (tabela 1).

Dos participantes 44% (184) atuavam em instituições do sistema único de saúde, 7% (29) em universidades públicas estaduais e 17% (70) em federais, 72% (298) em instituições privadas e 10% (42) em universidades privadas. Do total, 6% (25) participantes não responderam a essa pergunta.

A respeito do conhecimento sobre o teste de FAN HEp-2, 3% (11) disseram que o conhecimento era insuficiente, 5% (21) pouco, 19% (80) médio, 58% (241) satisfatório, 12 % (49) excelente, 0% (1) disseram que ainda não conheciam e 3% (11) dos participantes não responderam a essa pergunta. Os dados foram agrupados em conhecimento satisfatório, que corresponde as respostas “satisfatório” e “excelente”, e conhecimento insatisfatório, que corresponde as demais (Tabela 1). A partir dessa organização dicotômica, foi feita a análise pelo teste qui-quadrado das regiões combinadas duas a duas. As comparações não foram estatisticamente significantes e todas apresentaram $p > 0,05$.

Tabela 1: Auto-avaliação dos Reumatologistas a respeito do conhecimento sobre os Consensos Brasileiros em FAN-HEp 2.

Região	N(%)	NO(%)	CO(%)	S(%)	SE(%)	SR(%)	Total(%)
Total	18 (4%)	72(17%)	37 (9%)	52(13%)	230 (56%)	5 (1%)	414 (100%)
Conhecimento a respeito dos Consensos Brasileiros em FAN-HEp 2							
Satisfatório	14 (78%)	38 (53%)	20 (54%)	29 (56%)	138 (60%)	2 (40%)	241 (58%)
Pouco	2 (11%)	4 (6%)	2 (5%)	3 (6%)	9 (4%)	1 (20%)	21 (5%)
Médio	1 (6%)	19(26%)	8 (22%)	14 (27%)	37 (16%)	1 (20%)	80 (19%)
Excelente	1 (6%)	10(14%)	3 (8%)	4 (8%)	30 (13%)	1 (20%)	49 (12%)
Insuficiente	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (4%)	8 (3%)	0 (0%)	11 (3%)
Ainda não conheço	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
Não responderam	0 (0%)	1 1%	3 8%	0 (0%)	7 (3%)	0 (0%)	11 (3%)

*N: Norte, NO: Nordeste; CO: Centro-Oeste; S: Sul; SE: Sudeste, SR: Sem região.

Sobre aos consensos conhecidos pelos participantes, 16% (65) afirmaram conhecer o primeiro consenso, 14% (60) o segundo consenso, 28% (114) o terceiro consenso, 36% (151) o quarto consenso, 37% (155) o quinto consenso e 43% (180) afirmaram que conhecem as recomendações de modo geral sem distinguir a edição do consenso a que se referem. Apenas 2% (10) afirmaram que desconhecem os Consensos de FAN HEp-2 no Brasil. Ao todo, 3% (13) dos participantes não responderam a esta pergunta.

A respeito da forma com que o participante teve acesso ao material do Consenso, 1% (6) afirmaram ser por meio do Jornal Brasileiro de Patologia Clínica, 50% (205) por meio da Revista Brasileira de Reumatologia, 28% (114) por meio de conferências em congressos, 30% (125) por meio de pesquisas on-line, 5% (21) por meio de comunicados das sociedades científicas, 14% (60) pela página oficial do Consenso brasileiro (www.hep-2.com.br). 4% (18) por meio de outra forma e 5% (22) dos participantes não responderam a essa pergunta.

Dentre os reumatologistas a média de testes FAN HEp-2 solicitados foi de 10,7 exames por semana. (Tabela 2)

Tabela 2: Média de exames de FAN-HEp-2 solicitados pelos reumatologistas por região.

Região	N(%)	NO(%)	CO(%)	S(%)	SE(%)	SR(%)	Total(%)
Total	18 (4%)	72 (17%)	37 (9%)	52 (13%)	230 (56%)	5 (1%)	414 (100%)
Média de exames de FAN-HEp2 solicitados por semana							
Média	9,5	11,8	12,5	8,3	11,0	10	10,7
Não responderam	2	2	7	3	20	1	35

*N: Norte, NO: Nordeste; CO: Centro-Oeste; S: Sul; SE: Sudeste, SR: Sem região.

A respeito do fato de basear-se nas recomendações dos consensos para facilitar as correlações clínicas, 86% (354) dos participantes afirmaram que utilizam as recomendações no dia-a-dia, enquanto 10% (44) disseram que não as utilizam e 4% (16) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 3). Quando foi feita a análise pelo teste qui-quadrado das regiões combinadas duas a duas, não houve diferença estatística, uma vez que todos apresentaram $p > 0,05$.

Tabela 3: Percepção dos reumatologistas quanto ao papel do consenso na prática clínica.

Região	N(%)	NO(%)	CO(%)	S(%)	SE(%)	SR(%)	Total(%)
Total	18 (4%)	72 (17%)	37 (9%)	52 (13%)	230 (56%)	5 (1%)	414 (100%)
Você se baseia nos trabalhos do consenso para facilitar a correlação clínica?							
Sim	13 (72%)	64 (89%)	33 (89%)	46 (88%)	193 (84%)	5 (100%)	354 (86%)
Não	3 (17%)	6 (8%)	1 (3%)	5 (10%)	29 (13%)	0 (0%)	44 (10%)
Não respondeu	2 (11%)	2 (3%)	3 (8%)	1 (2%)	8 (3%)	0 (0%)	16 (4%)
Consenso tornou a compreensão do laudo mais clara?							
Sim	15 (83%)	60 (83%)	29 (78%)	40 (77%)	168 (73%)	3 (60%)	315 (76%)
Não	1 (6%)	2 (3%)	1 (3%)	4 (8%)	19 (8%)	2 (40%)	29 (7%)
Não responderam	2 (11%)	10 (14%)	7 (19%)	8 (15%)	43 (19%)	0 (0%)	70 (17%)
Consenso tornou as correlações clínicas mais claras?							
Sim	14 (78%)	61 (85%)	28 (76%)	43 (83%)	172 (75%)	3 (60%)	321 (78%)
Não	1 (6%)	2 (3%)	2 (5%)	0 (0%)	14 (6%)	2 (40%)	21 (5%)
Não responderam	3 (17%)	9 (13%)	7 (19%)	9 (17%)	44 (19%)	0 (0%)	72 (17%)

*N: Norte, NO: Nordeste; CO: Centro-Oeste; S: Sul; SE: Sudeste, SR: Sem região.

A respeito das contribuições dos Consensos Brasileiros, 76% (315) consideram que o processo de padronização da nomenclatura proposta tornou a compreensão dos laudos mais claras, enquanto 7% (29) pensam o contrário. Nessa avaliação, 17% (70) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 3). Quando foi feita a análise pelo teste qui-quadrado das regiões combinadas duas a duas, não houve diferença estatística, uma vez que todos apresentaram $p > 0,05$.

Dos participantes, 78% (321) acreditam que o Consenso tornou possível correlações clínicas mais claras, enquanto 5% (21) pensam o contrário e 17% (72) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 3). Quando foi feita a análise pelo teste qui-quadrado das regiões combinadas duas a duas, não houve diferença estatística, uma vez que todos apresentaram $p > 0,05$.

Quando questionados a respeito das informações que deveriam estar presentes no laudo dos exames de FAN HEp-2, 76% (316) apontaram a identificação do padrão, 25% (103) o código internacional do padrão (AC), 63% (261) o título final, 47% (194) o compartimento celular que se apresenta fluorescente, 32% (134) a informação sobre a placa metafásica cromossômica, 38% (158) a nota com a relevância clínica do padrão e 35% (144) o histórico de padrões de FAN do paciente em exames anteriores e 19% (79) dos participantes não responderam a essa pergunta.

A respeito da importância dos padrões do grupo Nuclear, foram considerados importantes o padrão pontilhado grosso reticulado por 32% (134) dos participantes, pontilhado quasi-homogêneo por 23% (94) dos participantes, homogêneo por 78% (324) dos participantes, pontilhado fino denso por 31% (127) dos participantes, pontilhado centromérico por 65% (269) dos participantes, pontilhado fino por 55% (228) dos participantes, pontilhado grosso por 73% (302) dos participantes, pontilhado pontos isolados por 7% (28) dos participantes, membrana nuclear contínua/pontilhada por 10% (43) dos participantes, pontilhado pleomórfico PCNA por 14% (58) dos participantes. Um por cento (3) afirmaram não ter familiaridade com esses tipos de padrões e 0,5% (1) não consideram esses tipos de padrões importantes e 13% (55) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 4).

Sobre a importância dos padrões do grupo Nucleolar, foram considerados importantes o padrão nucleolar homogêneo por 62% (257) dos participantes, nucleolar aglomerado por 20% (82) dos participantes, nucleolar pontilhado por 44%

(181) dos participantes, 9% (37) afirmaram não ter familiaridade com esse tipo de padrões. Um por cento (3) não consideram esses tipos de padrões importantes e 15% (62) participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 4).

Tabela 4: Padrões dos grupos nucleares, nucleolares, citoplasmáticos e aparelho mitótico considerados importantes pelos reumatologistas.

Região	N(%)	NO(%)	CO(%)	S(%)	SE(%)	SR(%)	Total(%)
Total	18 (4%)	72 (17%)	37 (9%)	52 (13%)	230 (56%)	5 (1%)	414 (100%)
Padrão Nuclear							
Pontilhado grosso reticulado	5 (28%)	20 (28%)	9 (24%)	21 (40%)	78 (34%)	1 (20%)	134 (32%)
Pontilhado quasi-homogêneo	3 (17%)	21 (29%)	13 (35%)	17 (33%)	39 (17%)	1 (20%)	94 (23%)
Homogêneo	14 (78%)	60 (83%)	29 (78%)	37 (71%)	182 (79%)	2 (40%)	324 (78%)
Pontilhado fino denso	7 (39%)	24 (33%)	13 (35%)	12 (23%)	68 (30%)	3 (60%)	127 (31%)
Pontilhado centromérico	8 (44%)	45 (63%)	22 (59%)	39 (75%)	154 (67%)	1 (20%)	269 (65%)
Pontilhado fino	10 (56%)	40 (56%)	18 (49%)	30 (58%)	128 (56%)	2 (40%)	228 (55%)
Pontilhado grosso	15 (83%)	59 (82%)	23 (62%)	39 (75%)	164 (71%)	2 (40%)	302 (73%)
Pontilhado pontos isolados	1 (6%)	6 (8%)	5 (14%)	5 (10%)	11 (5%)	0 (0%)	28 (7%)
Membrana nuclear contínua pontilhada	2 (11%)	6 (8%)	3 (8%)	7 (13%)	25 (11%)	0 (0%)	43 (10%)
PCNA	1 (6%)	10 (14%)	4 (11%)	7 (13%)	36 (16%)	0 (0%)	58 (14%)
Não tem familiaridade	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1%)	0 (0%)	3 (1%)
Sem importância	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)
Não responderam	2 (11%)	5 (7%)	7 (19%)	7 (13%)	32 (14%)	2 (40%)	55 (13%)
Padrão Nucleolar							
Nucleolar homogêneo	12 (67%)	42 (58%)	26 (70%)	35 (67%)	140 (61%)	2 (40%)	257 (62%)
Nucleolar aglomerado	2 (11%)	9 (13%)	9 (24%)	10 (19%)	50 (22%)	2 (40%)	82 (20%)
Nucleolar pontilhado	8 (44%)	31 (43%)	18 (49%)	21 (40%)	100 (43%)	3 (60%)	181 (44%)
Não tem familiaridade	1 (6%)	6 (8%)	2 (5%)	4 (8%)	24 (10%)	0 (0%)	37 (9%)
Sem importância	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1%)
Não responderam	3 (17%)	8 (11%)	7 (19%)	8 (15%)	34 (15%)	2 (40%)	62 (15%)
Padrão citoplasmático							
Padrão fibrilar linear	3 (17%)	10 (14%)	3 (8%)	11 (21%)	32 (14%)	0 (0%)	59 (14%)
Fibrilar filamentar	1 (6%)	8 (11%)	5 (14%)	10 (19%)	21 (9%)	0 (0%)	45 (11%)
Fibrilar segmentar	1 (6%)	6 (8%)	2 (5%)	7 (13%)	23 (10%)	0 (0%)	39 (9%)
Pontilhados com pontos isolados	3 (17%)	10 (14%)	7 (19%)	10 (19%)	42 (18%)	0 (0%)	72 (17%)
Pontilhado fino denso	4 (22%)	23 (32%)	11 (30%)	11 (21%)	66 (29%)	1 (20%)	116 (28%)
Pontilhado fino	3 (17%)	24 (33%)	13 (35%)	14 (27%)	96 (42%)	1 (20%)	151 (36%)
Pontilhado reticulado	4 (22%)	24 (33%)	13 (35%)	21 (40%)	70 (30%)	3 (60%)	135 (33%)
Pontilhado polar	1 (6%)	10 (14%)	5 (14%)	9 (17%)	20 (9%)	1 (20%)	46 (11%)
Anéis e bastões	1 (6%)	20 (28%)	8 (22%)	10 (19%)	30 (13%)	0 (0%)	69 (17%)
Não tem familiaridade	1 (6%)	9 (13%)	4 (11%)	9 (17%)	42 (18%)	0 (0%)	65 (16%)
Sem importância	2 (11%)	5 (7%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (2%)
Não responderam	3 (17%)	9 (13%)	7 (19%)	8 (15%)	40 (17%)	2 (40%)	69 (17%)
Padrão Aparelho Mitótico							
Fuso mitótico	0 (0%)	17 (24%)	12 (32%)	10 (19%)	87 (38%)	2 (40%)	128 (31%)
Centríolo	2 (11%)	14 (19%)	9 (24%)	13 (25%)	41 (18%)	1 (20%)	80 (19%)
Fuso mitótico NUMA II	5 (28%)	23 (32%)	10 (27%)	21 (40%)	72 (31%)	0 (0%)	131 (32%)
Ponte intercelular	1 (6%)	15 (21%)	3 (8%)	9 (17%)	25 (11%)	1 (20%)	54 (13%)
Não tem familiaridade	6 (33%)	22 (31%)	5 (14%)	15 (29%)	60 (26%)	1 (20%)	109 (26%)
Sem importância	1 (6%)	9 (13%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (3%)
Não responderam	4 (22%)	10 (14%)	8 (22%)	9 (17%)	43 (19%)	2 (40%)	76 (18%)

*N: Norte, NO: Nordeste; CO: Centro-Oeste; S: Sul; SE: Sudeste, SR: Sem região.

Quando questionados sobre a importância dos padrões do grupo Citoplasmático, foram considerados importantes o padrão fibrilar linear por 14% (59) dos participantes, fibrilar filamentar por 11% (45) dos participantes, fibrilar segmentar por 9% (39) dos participantes, pontilhados com pontos isolados por 17% (72) dos participantes, pontilhado fino denso por 28% (116) dos participantes, pontilhado fino por 36% (151) dos participantes, pontilhado reticulado por 33% (135) dos participantes, pontilhado polar por 11% (46) dos participantes, anéis e bastões por 17% (69) dos participantes, 16% (65) afirmaram não ter familiaridade com esses tipos de padrões e 2% (8) não considerou esses tipos de padrões importantes. Dezesete por cento (69) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 4).

Sobre a importância dos padrões do grupo Aparelho Mitótico, foram considerados importantes o padrão fuso mitótico por 31% (128) dos participantes, centríolo por 19% (80) dos participantes, fuso mitótico NUMA II por 32% (131) dos participantes, ponte intercelular por 13% (54) dos participantes, 26% (109) afirmaram não ter familiaridade com esses tipos de padrões e 3% (11) não consideravam esses tipos de padrões importantes. Dezoito por cento (76) dos participantes não responderam a essa pergunta (Tabela 4).

Em uma escala de 0 a 10 a respeito da satisfação do participante quanto as contribuições dos Consensos Brasileiros para a prática clínica, 0,2% (1) deu nota 1, 0% (0) deu nota 2, 0,2% (1) deu nota 3, 0,5% (2) deram nota 4, 2% (10) deram nota 5, 2% (10) deram nota 6, 9% (37) deram nota 7, 24% (101) deram nota 8, 16% (67) deram nota 9, 25% (105) deram nota 10 e 19% (80) dos participantes não responderam a essa pergunta.

Quanto ao consenso internacional, 50% (208) dos participantes afirmaram conhecê-lo e 30% (123) afirmaram não o conhecer e 20% (83) dos participantes não responderam a essa pergunta.

Em uma escala de 0 a 10 a respeito da satisfação do participante quanto as contribuições do consenso internacional para a prática clínica, 6% (24) deram nota 1, 0,5% (2) deram nota 2, 0% (0) deu nota 3, 1% (5) deram nota 4, 10% (43) deram nota 5, 5% (20) deram nota 6, 9% (39) deram nota 7, 16% (68) deram nota 8, 11% (45) deram nota 9, 14% (56) deram nota 10 e 27% (111) dos participantes não responderam a essa pergunta.

DISCUSSÃO

O presente estudo proporcionou uma análise da interpretação dos reumatologistas brasileiros com relação as informações fornecidas pelos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. Este é o primeiro estudo a analisar a abrangência das informações sistematizadas pelos Consensos Brasileiros a nível nacional.

Dos 414 indivíduos, incluídos na amostra, todos se auto referiram reumatologistas. O grupo continha representantes dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal, sendo que esses especialistas atuavam em 127 cidades.

As Doenças Reumáticas Autoimunes Sistêmicas (SARD), objeto de estudo do especialista em reumatologia, são doenças cuja fisiopatologia tem como ponto importante a presença de auto anticorpos, que funcionam como marcadores para o diagnóstico (12,15). Esses autoanticorpos podem ser triados pelo ensaio de imunofluorescência indireta, uma vez que a presença deles determina padrões de fluorescência (12).

No LES o teste FAN-HEp2 é positivo em 95 a 100% dos pacientes; na esclerose sistêmica 60-80%, Síndrome de Sjögren em 40-70%; dermatomiosite 30-80% (16). Em indivíduos hígidos quando considerada uma titulação de 1:80 há uma positividade do teste de 10-13% (16,18). Dessa forma, o teste por si só não determina diagnóstico (16). É apenas um dos critérios de classificação do grupo dos achados imunológicos (17).

Dentre as limitações do teste, estão: o fato de indivíduos hígidos terem o teste positivo; doenças podem ser associadas a padrões distintos; pode ocorrer uma leve distinção entre padrões encontrados dependendo do substrato do teste (12,18). Dessa forma, a relevância clínica depende da correlação entre a suspeita clínica e o padrão encontrado por imunofluorescência para guiar a pesquisa dos auto-anticorpos específicos (12,16).

A maioria dos participantes, 70% (290), considerou o seu conhecimento a respeito do teste FAN HEp-2 como satisfatório ou excelente. Enquanto 27% (112) considerou-o insatisfatório. Essa porcentagem de 27% é considerada alta uma vez que o teste é uma ferramenta de auxílio diagnóstico de doenças recorrentes na prática clínica desse especialista. Sendo assim, seria necessário difundir os endereços eletrônicos do site do Consenso Brasileiro e Internacional, reforçar os

projetos de educação continuada e intensificar a divulgação pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. O uso do teste na prática clínica é uma ferramenta importante de auxílio diagnóstico e só poderá atingir sua potencialidade se houver conhecimento por parte dos especialistas. Quando isso não ocorre, a chance de diagnósticos errôneos nos quais indivíduos sadios são considerados doentes e vice-versa aumenta (16).

Os Consensos Brasileiros em FAN HEp-2 foram criados com o objetivo de auxiliar esse acesso a informação a respeito do teste e sistematiza-la de forma que tivesse aplicabilidade na prática clínica e que permitisse que os laudos fossem confiáveis, reproduzíveis e passíveis de comparação a longo prazo (6–10).

O material do consenso brasileiro vem sendo difundido há cerca de 20 anos e, de certa forma, vem auxiliando e guiando a prática clínica do reumatologista quando se trata da interpretação do teste FAN HEp-2. Apenas 2% dos participantes referiram não conhecer nenhum dos consensos.

Sobre a utilização dos Consensos Brasileiros na prática clínica, 86% (354) dos participantes afirmaram que utilizam as recomendações para facilitar as correlações clínicas, 76% (315) consideram que o processo de padronização da nomenclatura proposta tornou a compreensão dos laudos mais claras e 78% (321) acreditam que o Consenso tornou possíveis correlações clínicas mais claras. Além disso, 65 % dos participantes declararam que a sua satisfação com relação ao material dos Consensos Brasileiros é maior ou igual a 80%. Sendo assim, a forma de apresentar a informação vem sendo útil para os que utilizam os consensos.

Sobre as formas de acesso ao material dos Consensos Brasileiros, 50% dos participantes conheceram o material através da Revista Brasileira de Reumatologia enquanto apenas 14% buscaram ativamente uma atualização através da página do consenso. Tal dado reforça a necessidade do trabalho em conjunto, entre a equipe de elaboração dos Consensos, os especialistas e a Sociedade Brasileira de Reumatologia, visando a difusão do conteúdo e contribuindo para ampliar o acesso as recomendações.

Quando questionados sobre a importância dos padrões, o mais importante considerado pelos especialistas foi o nuclear homogêneo (78%). Tal informação condiz com o fato desse padrão estar presente quase que exclusivamente em indivíduos com doença autoimune, principalmente no LES doença que motivou a descrição dos autoanticorpos em 1940 (13, 20). Esse padrão está relacionado a

anticorpos ds-DNA, que ocorre em 50-80% dos indivíduos com LES e também é utilizado para monitorizar atividade de doença. Há ainda relação com o anticorpo anti-histona, o qual também é frequentemente relacionado ao LES induzido por drogas (4,12,13,15).

Outro padrão que também foi apontado é o nuclear pontilhado centromérico (65%), que está relacionado a esclerose sistêmica e, como tal, incluído nos critérios de classificação para essa doença (12). A sua positividade em indivíduos com esse diagnóstico é em torno de 70% (13).

O padrão pontilhado grosso também foi considerado importante por 73% dos participantes. Ele pode ser encontrado em indivíduos com LES, esclerose sistêmica, doença do tecido conjuntivo indiferenciada, síndrome de sobreposição esclerose sistêmica – miopatia autoimune e doença mista do tecido conjuntivo (12,13). A sua positividade perante a essas doenças autoimunes é de quase 100% nos indivíduos doentes (13).

O padrão pontilhado fino foi considerado importante por 55% dos participantes e ele está associado a presença dos autoanticorpos anti-La e anti- Ro, encontrados na Síndrome de Sjögren (SJ), LES, lúpus eritematoso cutâneo, lúpus neonatal, artrite reumatoide, miosite associada a esclerose sistêmica e polimiosite (12,13). Sua positividade em indivíduos com tais comorbidades é em torno de 65% (13).

O padrão Nucleolar homogêneo foi considerado importante por 62% dos participantes. Ele está associado a presença do anticorpo PMScl na esclerose sistêmica e na associação esclerose sistêmica e miopatia inflamatória (12,13). Sua positividade é encontrada em cerca de 80% dos indivíduos doentes (13).

Sendo assim, os padrões mais conhecidos estão relacionados a doenças recorrentes na prática do reumatologista e a mesma doença pode apresentar padrões distintos (10,13).

No entanto, alguns padrões que ainda não possuem correlações clínicas perfeitamente estabelecidas também foram considerados importantes por uma parcela significativa dos especialistas (18). Como exemplos temos o padrão nuclear pontilhado quasi-homogêneo que foi considerado importante por 23% dos participantes; e o nuclear pontilhado grosso reticulado que foi considerado importante por 32% dos participantes.

Esses padrões cuja importância clínica ainda não foi suficientemente

determinada, foram considerados tão importantes quanto: o padrão citoplasmático pontilhado fino denso (28%) que tem associação com a presença do anticorpo anti-P-ribossomal no LES; padrão citoplasmático pontilhado fino (36%) que tem associação com a presença do anticorpo anti-Jo1 na polimiosite; padrão citoplasmático pontilhado reticulado (33%) que tem associação com a presença do anticorpo antimitocôndria na cirrose biliar primária e o padrão citoplasmático pontilhado polar (11%) que tem associação com a presença do anticorpo anti-golgi no LES(12,18).

O fato de os participantes considerarem padrões importantes, independente da sua correlação clínica, teria relação com a frequência que esses padrões aparecem nos laudos? Ou seria pelo fato de que é importante conhecê-los para diferenciar um laudo positivo que tenha relevância clínica?

Quanto as informações que deveriam estar presentes no laudo dos exames de FAN HEp-2, 76% (316) apontaram a identificação do padrão e 63% (261) o título final. Quanto a essa informação, é considerada uma diluição padrão, adequada para o rastreamento de SARD uma diluição de 1:80, com 13,3% de positividade em indivíduos hígidos (18). Indivíduos hígidos tendem a apresentar uma titulação menor, devido a menor probabilidade da presença de autoanticorpos (12,18).

Observamos que 35% (144) referem que o histórico de padrões de FAN do paciente em exames anteriores é uma informação importante no laudo. As SARD apresentam uma gama variada de autoanticorpos, os quais podem apresentar variações dependendo do período da doença em que o indivíduo é testado (21-25). Entre os períodos de atividade de doença e de remissão, pode ocorrer o predomínio de um anticorpo sobre o outro, alterando, portanto, o padrão encontrado (21-25). Dessa forma, o acompanhamento do histórico de padrões é importante para o cuidado continuado.

A padronização das informações do laudo e da forma com que elas são apresentadas ao médico assistente facilitam o acompanhamento dos dados fornecidos pelo exame de triagem ao longo do tempo e permitem uma análise temporal e completa do quadro do paciente.

Dessa forma, os Consensos Brasileiros em FAN HEp-2 estão sendo utilizados pela comunidade de médicos reumatologistas e desempenham um papel importante na prática clínica. Suas orientações a respeito de padronização contribuem para uma uniformidade de apresentação dos resultados e de interpretações clínicas.

CONCLUSÃO

Os reumatologistas brasileiros têm conhecimento a respeito do material dos Consensos Brasileiros e a maioria está satisfeito com o conteúdo desses, uma vez que suas recomendações auxiliam na prática clínica. Os especialistas também reconhecem os padrões mais associados a doenças autoimunes reumáticas e tem usado as determinações dos Consensos para a interpretação dos exames laboratoriais

No entanto, é necessário continuar com o processo de atualização e de divulgação do material, além de alinhar as recomendações internacionais e nacionais. Tal padronização contribui para uniformizar a maneira de realizar o teste, de apresentar os resultados e de interpretá-lo, oferecendo ao paciente uma melhor possibilidade de diagnóstico, otimizando a terapêutica e como consequência levando a um maior êxito no tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989 Jan;44:93–151.
2. Dellavance A, Júnior AG, Cintra AF., Ximenes AC, Nuccitelli B, Mühlen CA vo., et al. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2 The first Brazilian Consensus for Standardization of ANA in HEp-2 Cells. *J Bras Patol e Med Lab.* 2002;38(3):201–16.
3. Dellavance A, Junior AG, Cintra AFU, Ximenes AC, Nuccitelli B, Taliberti BH. II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2 (*) II Brazilian Consensus on Antinuclear Antibodies in HEp-2 Cells nucleolus, cytoplasm and mitotic apparatus, as wel as its clinical associations. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(3):129–40.
4. Franciscantonio PLC, Andrade LEC, Cruvinel WDM, Nuccitelli B, Taliberti BH, et al. III Consenso Brasileiro para Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEp-2 : perspectiva histórica, controle de qualidade e associações clínicas. *Jornal Brasileiro de Patologia Clínica Vol 45* 2009;185–99.
5. Franciscantonio PLC, Cruvinel W de M, Dellavance A, Andrade LEC, Taliberti BH, von Mühlen CA, et al. IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(1):44–50.
6. Cruvinel W de M, Andrade LEC, von Mühlen CA, Dellavance A, Ximenes AC, Bichara CD, et al. V Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on hep-2 cells. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):28.
7. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, Cruvinel WM,

- Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014–2015. *Front Immunol.* 2015;6.
8. Chan EKL, Damoiseaux J, De Melo Cruvinel W, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, et al. Report on the second International Consensus on ANA Pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus.* 2016;25(8):797–804.
 9. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid J, Fritzler MJ, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: Definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1783–8.
 10. Damoiseaux J, von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Carballo OG, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. International consensus on ANA patterns (ICAP): the bumpy road towards a consensus on reporting ANA results. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):1–8.
 11. Herold M, Klotz W, Andrade LEC, Conrad K, De Melo Cruvinel W, Damoiseaux J, et al. International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns: Defining negative results and reporting unidentified patterns. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1799–802.
 12. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):879–89.
 13. Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo How to interpret and appropriately appreciate the antinuclear antibody test. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(3):157–68.
 14. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1601–11.
 15. Satoh M, Vázquez-Del Mercado M, Chan EKL. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol.* 2009;19(3):219–28.
 16. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):71–81.
 17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86.
 18. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):191–200.

19. Francescantonio PLC, Cruvinel W de M, Dellavance A, Andrade LEC, Taliberti BH, von Mühlen CA, et al. IV Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2. *Rev Bras Reumatol* . 2014;54(1):44–50.
20. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *MAYO CLIN PROC*. 1969;44:579–99.
21. Fritzler MJ. Antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic diseases. *Bull Rheum Dis*. 1985;35(6):1-10. PMID: 3879803.
22. von MÜHLEN CA, TAN EM. Autoantibody specificities in autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatot*. 1994;34(4):173–193.
23. von MÜHLEN CA, TAN EJM. Autoantibody in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(5):323-358.
24. EVANS J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):613 - 625.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento dos médicos reumatologistas brasileiros a respeito da triagem de autoanticorpos é fundamental para a prática clínica, uma vez que as doenças autoimunes são em sua maioria objetos de estudo dessa especialidade.

Os Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 foram criados com objetivo de padronizar essa ferramenta diagnóstica oferecendo resultados reprodutíveis e de maior confiabilidade. O aprimoramento dessa ferramenta diagnóstica, assim como a forma com que ela é utilizada pelos que recebem o resultado, oferece ao paciente uma maior chance de um diagnóstico mais preciso e por sua vez um tratamento mais acurado e efetivo.

Por outro lado, a sistematização e o conhecimento a respeito dos autoanticorpos elevou a sua sensibilidade de tal forma que é necessário que o conhecimento médico vá além de reconhecer o alterado e passe a reconhecer o que é normal mesmo quando o teste se apresenta positivo.

Os Consensos Brasileiros estão contribuindo para difundir esse conhecimento, uma vez que 86% dos participantes utilizam as suas recomendações na prática diária. Dessa forma, a iniciativa pioneira brasileira vem auxiliando os especialistas a uniformizar a maneira de realizar o teste, de apresentar os resultados e de interpretá-lo, oferecendo ao paciente uma melhor possibilidade de diagnóstico, otimizando a terapêutica e como consequência levando a um maior êxito no tratamento.

ANEXO A – TEXTO INTRODUTÓRIO ENVIADO PARA CONVITE DOS MEDICOS



OS CONSENSOS PARA PESQUISA DE AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEP-2 (FAN HEP-2): AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DOS REUMATOLOGISTAS BRASILEIROS SOBRE OS CONSENSOS

É com satisfação que o convidamos a participar da pesquisa "**OS CONSENSOS PARA PESQUISA DE AUTOANTICORPOS EM CÉLULAS HEP-2 (FAN HEP-2): AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DOS REUMATOLOGISTAS BRASILEIROS SOBRE OS CONSENSOS**", sob a Coordenação dos pesquisadores Wilson de Melo Cruvinel, Paulo Luiz Carvalho Francescantonio, Luis Eduardo Coelho Andrade e Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio.

FINALIDADE DA PESQUISA E IMPORTÂNCIA DE SUA PARTICIPAÇÃO:

A avaliação de autoanticorpos em células HEP-2 tornou-se uma relevante ferramenta na investigação de doenças autoimunes. Tal metodologia, ao longo dos últimos anos, passou por um intenso processo de padronização por influência dos Consensos Brasileiros. Surgiu então a necessidade de observar como essas mudanças vem sendo assimiladas pelos médicos brasileiros. Nesse contexto, a presente pesquisa tem por objetivo avaliar o grau de conhecimento dos médicos sobre os Consensos Brasileiros e como isso os auxilia na prática clínica

DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA, DÚVIDAS E CONFIDENCIALIDADE:

O estudo está sendo realizado em parceria entre a Pontifícia Universidade Católica de Goiás e Universidade Federal de São Paulo. Qualquer dúvida sobre o estudo, os pesquisadores poderão ser contatados a qualquer momento por e-mail ou telefone. Ao responder o questionário, identificaremos o médico por meio de um código de identificação cujo objetivo é assegurar que cada médico participe uma única vez do estudo. A pesquisa tem caráter sigiloso e em momento algum o nome do médico será citado. Todos os dados coletados serão analisados estatisticamente de modo automático pelo sistema. A participação dos médicos é totalmente voluntária,

podendo o médico negar-se a participar. Não haverá despesas ou danos pela participação, apenas no tempo investido para preenchimento do questionário por parte do médico.

CADASTRO:

Pedimos que realizem o cadastro antes de iniciarem o questionário. A partir da realização do cadastro com o uso do e-mail cada médico responderá o questionário somente uma vez, dessa forma, não haverá repetição de dados.

CONTATO:

Contato Geral: hep-2@gmail.com

Wilson de Melo Cruvinel: melocruvinel@gmail.com

Luiz Eduardo Coelho Andrade: luis.andrade@unifesp.br

Paulo Luiz Carvalho Francescantonio: paulo_luiz1@hotmail.com

Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio:

isadorafrancescantonio@hotmail.com

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Pesquisador Responsável: Isadora Carvalho Medeiros Francescantonio
Endereço: Rua 235, 76 - Setor Leste Universitário
CEP: 74175-120 Goiânia - GO
Fone: (62)996831883
E-mail: isadorafrancescantonio@hotmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

Avaliação dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 na perspectiva do Reumatologista.

FINALIDADE DA PESQUISA E IMPORTÂNCIA DE SUA PARTICIPAÇÃO:

A avaliação de autoanticorpos em células HEp-2 tornou-se uma relevante ferramenta na investigação de doenças autoimunes. Tal metodologia, ao longo dos últimos anos, passou por um intenso processo de padronização por influência dos Consensos Brasileiros. Surgiu então a necessidade de observar como essas mudanças vem sendo assimiladas pelos médicos brasileiros. Nesse contexto, a presente pesquisa tem por objetivo avaliar o grau de conhecimento dos médicos sobre os Consensos Brasileiros e como isso os auxilia na prática clínica

DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA, DÚVIDAS E CONFIDENCIALIDADE:

O estudo está sendo realizado em parceria entre a Pontifícia Universidade Católica de Goiás e Universidade Federal de São Paulo. Qualquer dúvida sobre o estudo, os pesquisadores poderão ser contatados a qualquer momento por e-mail ou telefone. Se persistirem as dúvidas sobre a ética aplicada a pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, localizado na Avenida Universitária, N° 1069, Setor Universitário, Goiânia – Goiás, telefone: (62) 3946-1512, funcionamento: 8h as 12h e 13h as 17h de segunda a sexta- feira. O Comitê de Ética em Pesquisa é uma instância vinculada à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) que por sua vez é subordinado ao Ministério da Saúde (MS). O CEP é responsável por realizar a análise ética de projetos de pesquisa, sendo aprovado aquele que segue os princípios estabelecidos pelas resoluções, normativas e complementares. Ao responder o questionário, identificaremos o médico por do e-mail, cujo objetivo é assegurar que cada médico participe uma única vez do estudo. A pesquisa tem

caráter sigiloso e em momento algum o nome do médico será citado. Todos os dados coletados serão analisados estatisticamente de modo automático pelo sistema. A participação dos médicos é totalmente voluntária, podendo o médico negar-se a participar. Não haverá despesas ou danos pela participação, apenas no tempo investido para preenchimento do questionário por parte do médico.

Para participar deste estudo você não receberá nenhum tipo de compensação financeira, mas caso tenha algum gasto decorrente do mesmo este será ressarcido pela pesquisadora responsável. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. A presente pesquisa é de risco mínimo, mas pode vir a acarretar transtornos emocionais ou desconfortos em decorrência de sua participação. Se você se sentir qualquer desconforto é assegurado assistência imediata e integral de forma gratuita, para danos diretos e indiretos, imediatos ou tardios de qualquer natureza para dirimir possíveis intercorrências em consequência de sua participação na pesquisa. Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos. Se você sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito a pleitear indenização.

Os resultados oriundos dessa pesquisa serão de grande valia para a equipe coordenadora dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, uma vez que refletirão a abrangência das informações publicadas e a forma com que elas impactam na prática clínica do reumatologista. Tais informações possibilitarão um aprimoramento das estratégias de divulgação dos consensos, objetivando uma padronização de laudos e interpretações, visando uma melhor assistência ao paciente.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação dos Consensos Brasileiros para pesquisa de autoanticorpos em células HÉp-2 na perspectiva do reumatologista”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Goiânia, _____ de _____ de 20__.

Nome Assinatura participante Data

Nome Assinatura pesquisador Data

ANEXO C – QUESTIONÁRIO APLICADO AOS MÉDICOS PARTICIPANTES

RESPONDA AS PERGUNTAS ABAIXO E CLIQUE NO BOTÃO "ENVIAR
RESPOSTAS"

1-Por favor, indique o estado onde você atua:

Acre
Alagoas
Amapá
Amazonas
Bahia
Ceará
Distrito Federal
Espírito Santo
Goiás
Maranhão
Mato Grosso
Mato Grosso do Sul
Minas Gerais
Pará
Paraíba
Paraná
Pernambuco
Piauí
Roraima
Rondônia
Rio de Janeiro
Rio Grande do Norte
Rio Grande do Sul
Santa Catarina
São Paulo
Sergipe
Tocantins

2-Sua formação:

A)REUMATOLOGISTA
B)RESIDENTE EM REUMATOLOGIA
C)MÉDICO DE OUTRA ESPECIALIDADE: _____
D)RESIDENTE DE OUTRA ESPECIALIDADE: _____
E)ALUNO DE GRADUAÇÃO

3- Como Médico(a), considerando os seus conhecimentos do teste de FAN HEp-2 por imunofluorescência indireta, qual o nível de conhecimento você considera ter:

A) ainda não conheço
B) insuficiente
C) pouco
D) médio

- E) satisfatório
- F) Excelente

4-O Brasil foi pioneiro na padronização da nomenclatura de laudos de FAN HEp-2 e na discussão de outros aspectos relevantes sobre o teste. Do ano 2000 até agora foram organizados 5 Consensos. Indique abaixo quais Consensos você conhece:

- A) Primeiro Consenso (2000)
- B) Segundo Consenso (2003)
- C) Terceiro Consenso (2009)
- D) Quarto Consenso (2013)
- E) Quinto Consenso (2016)
- F) Conheça as recomendações de modo geral sem distinguir a edição do Consenso a que se referem
- G) Nenhum. Desconheço os Consensos de FAN no Brasil

5 - Você se baseia nos trabalhos do consenso para facilitar a correlação clínica?

- Sim
- Não

6-Se você conheceu o Consenso Brasileiro, ajude-nos a saber por qual meio você teve acesso:

- A) Jornal Brasileiro de Patologia Clínica
- B) Revista Brasileira de Reumatologia / Advances in Rheumatology
- C) Conferências em Congressos
- D) Pesquisa na Internet
- E) Comunicados das Sociedades Científicas
- F) Pela página oficial do Consenso Brasileiro www.hep-2.com.br
- G) Outra forma

7-Em média, quantos testes você solicita por semana?

8-Observe os padrões abaixo. Eles pertencem ao grupo NUCLEAR. Marque por favor os padrões que você considera importantes:

- Padrão Nuclear Pontilhado Grosso Reticulado
- Padrão Nuclear Pontilhado Quasi-Homogêneo
- Padrão Nuclear Homogêneo (AC-1)
- Padrão Nuclear Pontilhado Fino Denso (AC-2)
- Padrão Nuclear Pontilhado Centromérico (AC-3)
- Padrão Nuclear Pontilhado Fino (AC-4)
- Padrão Nuclear Pontilhado Grosso (AC-5)
- Padrão Nuclear Pontilhado Pontos Isolados (AC-6/7)
- Padrão Nuclear Membrana Nuclear: Contínua (AC-11) Pontilhada (AC-12)
- Padrão Nuclear Pontilhado Pleomórfico PCNA (AC-13)
- Não tenho familiaridade com esse grupo de padrões

9-Observe os padrões abaixo. Eles pertencem ao grupo NUCLEOLAR. Marque por favor os padrões que você considera importantes:

Padrão Nucleolar Homogêneo (AC-8)

Padrão Nucleolar Aglomerado (AC-9)

Padrão Nucleolar Pontilhado (AC-10)

Não tenho familiaridade com esse grupo de padrões

10-Observe os padrões abaixo. Eles pertencem ao grupo CITOPLASMÁTICOS. Marque por favor os padrões que você considera importantes:

Padrão Citoplasmático Fibrilar Linear (AC-15)

Padrão Citoplasmático Fibrilar Filamentar (AC-16)

Padrão Citoplasmático Fibrilar Segmentar (AC-17)

Padrão Citoplasmático Pontilhado com Pontos Isolados (AC-18)

Padrão Citoplasmático Pontilhado Fino Denso (AC-19)

Padrão Citoplasmático Pontilhado Fino (AC-20)

Padrão Citoplasmático Pontilhado Reticulado (AC-21)

Padrão Citoplasmático Pontilhado Polar (AC-22)

Padrão Citoplasmático Anéis e Bastões (AC-23)

Não tenho familiaridade com esse grupo de padrões

11-Observe os padrões abaixo. Eles pertencem ao grupo APARELHO MITÓTICO. Marque por favor os padrões que você considera importantes:

Padrão Aparelho Mitótico Fuso Mitótico

Padrão Aparelho Mitótico Centríolo (AC-24)

Padrão Aparelho Mitótico Fuso Mitótico – NUMA II (AC-25)

Padrão Aparelho Mitótico Ponte Intercelular (AC-27)

Não tenho familiaridade com esse grupo de padrões

12 – Vamos falar sobre os laudos agora. Quais, ente as opções abaixo, são informações que na sua opinião são indispensáveis no laudo:

A identificação do padrão

O código internacional do padrão (AC)

O título final

O compartimento celular que apresenta-se fluorescente

A informação sobre a placa metafásica cromossômica

A nota com relevância clínica do padrão

Histórico de padrões de FAN do paciente em exames anteriores

Outro: _____

13 – Você considera que o processo de padronização da nomenclatura proposta pelo consenso tornou a compreensão dos laudos mais clara?

Sim

Não

14 – Em sua opinião o Consenso Brasileiro tornou as possíveis correlações clínicas mais claras?

Sim

Não

15 - Você sabe que existe um Consenso Internacional de Padrões de Auto Anticorpos em células HEP-2 (International Consensus on Ana Patterns – ICAP)

Sim

Não

16 - Em uma escala de 1 a 10, como você avalia as contribuições dos Consensos Brasileiros de Pesquisa de Autoanticorpos em Células HEP-2 para a prática clínica? Considere 1 como nada satisfeito e 10 como muito satisfeito

17 – Em sua opinião, quais são os principais pontos positivos dos Consensos Brasileiros para Pesquisa de Auto anticorpos em Células HEP-2:

18 - Liste os principais pontos negativos dos Consensos Brasileiros para Pesquisa de Auto anticorpos em Células HEP-2
