

## Bibliografia

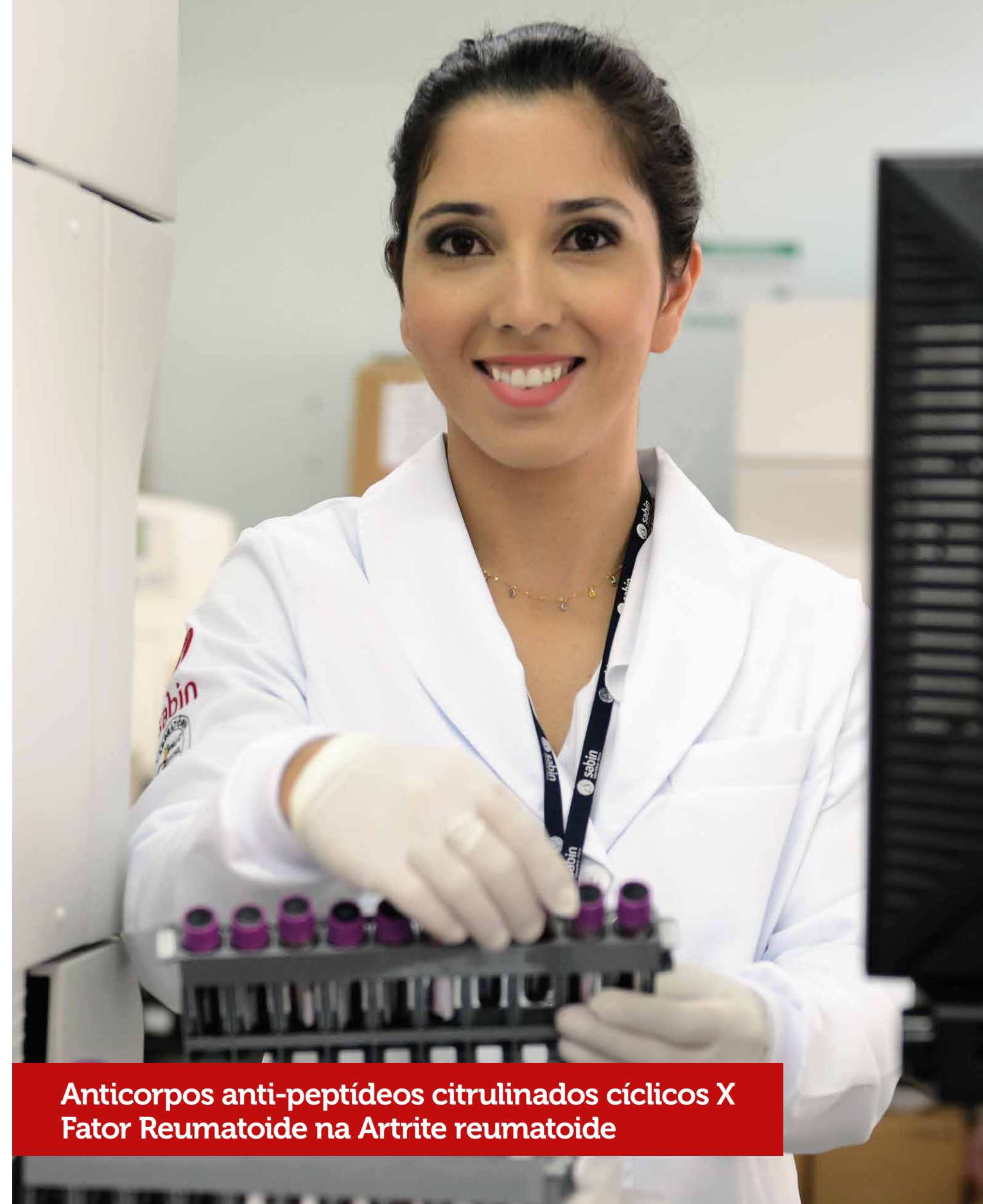
- Alarcon RT & Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatoide. Rev Bras Reumatologia 2007;47(3):180-187.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson, DT, Bingham CO et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria – An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9):2569–2581.
- da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Resende-Fronza LS, Betolo MB et al. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatologia 2013;53(2):141-157.
- Chatfield, SM, Wicks, IP, Sturgess, AD, Roberts, L. Anticitrullinated peptide antibody: death of the rheumatoid factor? MJA 2009;190(12):693-695.
- Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. Autoimmune Dis 2011. disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170888/>, acessado em 15/08/2013.

### Dr. Wilton Santos

Doutor em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo.  
Mestre em Educação Médica Universidade de Maastricht/FEPECS-SES-DF.  
Docente do Curso de Medicina da ESCS. Médico Reumatologista do HBDF.  
Médico Consultor do IPAC/Grupo Sabin.



R.T.: Dr. Silvio Marques Pessoa, CRM 16032-MG



**Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos X Fator Reumatoide na Artrite reumatoide**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, predominantemente articular, que acomete cerca de 1% da população Brasileira e mundial, sendo considerada a causa mais comum de artrite de natureza autoimune em nosso meio.

O diagnóstico sorológico da AR tem se baseado fundamentalmente na pesquisa do fator reumatoide (FR), anticorpo descrito há mais de sete décadas e que tem sua utilidade na AR amplamente reconhecida e estabelecida na prática clínica diária.

A necessidade de se estabelecer o diagnóstico precoce da AR, que possibilite uma intervenção terapêutica nas fases iniciais da doença, tem franqueado a busca por novos marcadores diagnósticos e novas combinações de critérios clínicos que deem suporte ao processo de investigação clínica da AR no início do quadro.

Nesse sentido, os novos critérios de classificação da AR do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, 2010) incorporaram ao diagnóstico sorológico dessa enfermidade os anticorpos dirigidos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), dando fim ao reinado onipotente do FR, que figurou de forma isolada em todos os critérios diagnósticos e de classificação que passaram a história da AR nas últimas 5 – 6 décadas.

Mas que atributos os anticorpos anti-CCP detêm que possibilitaram sua legitimada ascensão ao domínio sorológico dos critérios classificatórios da AR do ACR, até então ocupado com exclusividade pelo FR?

Os anti-CCP fazem parte de um seleto e instigante grupo de anticorpos diri-

gidos contra proteínas citrulinadas (ACPA). O alvo antigênico dos ACPA, a citrulina, é um aminoácido obtido a partir da citrulinização de proteínas estruturais contendo outro aminoácido, a arginina. Ocorre que proteínas contendo resíduos de citrulina são identificadas na sinóvia inflamada de pacientes com AR, sinalizando para um possível papel patogênico desses anticorpos nessa enfermidade.

Os anti-CPP são habitualmente pesquisados pela técnica de enzima imunoensaio (ELISA) e ao longo desses últimos 20 anos têm tido sua técnica aprimorada no sentido de otimizar seu desempenho na avaliação de pacientes com AR. Das três gerações de anti-CCP comercialmente disponíveis, os de segunda geração (anti-CCP2) foram os que obtiveram melhor aceitação em função de seu melhor desempenho diagnóstico.

O FR, já utilizado para avaliação da AR há mais de meio século, é uma imunoglobulina, habitualmente de classe "M", dirigida contra uma imunoglobulina de classe "G". Sua pesquisa laboratorial pode ser feita por diversas técnicas, entre as quais destacam-se látex, nefelometria e turbidimetria.

A utilidade clínica desses dois auto-anticorpos no contexto da investigação das poliartrites crônicas tem se consolidado não só pelo seu valor diagnóstico, mas também pelo seu reconhecido valor prognóstico. E, sobre esses dois aspectos do uso clínico desses anticorpos, há algumas considerações:

Os anti-CCP são considerados altamente específicos para AR. Em metanálise envolvendo 56 estudos, a sensibilidade e

especificidade dos anti-CCP foi de 68% e 95%, respectivamente. O FR, embora presente em uma boa proporção de pacientes, tem sua especificidade comprometida em função de resultados falso-positivos relatados em doenças infecciosas, neoplásicas e outras doenças autoimunes. Além disso, é encontrado em cerca de 5% dos indivíduos normais, sendo que esta taxa pode aumentar para 10-30% quando considerados os indivíduos normais idosos. Dados agrupados em metanálise envolvendo mais de 5.000 pacientes revelaram valores de sensibilidade de 62% e especificidade de 87% para o FR na AR.

Outra forma de avaliar a acurácia diagnóstica dos testes biológicos é a razão de verossimilhança (RV), que mede a habilidade do teste em alterar a probabilidade de diagnóstico para mais ou para menos, em função do resultado obtido ser positivo (RV+) ou negativo (RV-), respectivamente. A RV expressa os valores da sensibilidade e especificidade do exame em um único número, de forma a facilitar o manuseio clínico dessa informação na prática diária. Testes de maior utilidade clínica são os que apresentam  $RV+ > 5$  e  $RV- < 0,2$ . Os anti-CPP na AR mostraram  $RV+ = 12,5$  e  $RV- = 0,36$ . O FR mostrou  $RV+ = 4,9$  e  $RV- = 0,38$ . Isso mostra que resultados positivos para os anti-CPP são muito mais úteis no diagnóstico da AR do que os resultados positivos para o FR. E também que ambos anticorpos têm baixa utilidade clínica quando seus resultados são negativos.

Cerca de 20% dos pacientes com FR negativo podem apresentar anticorpos anti-CPP. Da mesma forma, 12-20% dos pacientes anti-CPP negativos podem expressar o FR. Assim sendo, as duas populações

de anticorpos guardam mais uma relação de complementariedade na investigação da AR do que propriamente de superposição, não se pretendendo, portanto, que a pesquisa de anti-CCP venha substituir a pesquisa do FR. Negatividade para ambos os marcadores não significa ausência da doença, uma vez que, em 14-30% dos pacientes, podem não ser encontrados tanto um, quanto outro marcador. E, em tempos em que diagnóstico precoce está na ordem do dia, vale a pena ressaltar que ambos os anticorpos estão presentes em cerca de metade dos pacientes com AR com menos de 12 meses de evolução de doença (AR inicial).

A despeito das controvérsias relativas à utilização dos anti-CCP como indicadores de prognóstico, estudos prospectivos têm demonstrado a associação da presença dos anti-CCP com formas mais erosivas da doença, maior risco de progressão radiológica e maiores índices de atividade de doença. Da mesma forma, a presença do FR está associada a maior progressão radiológica, doença articular mais erosiva e maior frequência de manifestações extra-articulares.

Enfim, anti-CCP e FR são marcadores muito úteis tanto na avaliação diagnóstica, quanto prognóstica da AR. Embora o FR tenha mais tempo de estrada e seu uso clínico esteja mais consolidado em nosso meio, os anti-CCP têm legitimado seu espaço na investigação clínica da AR em função de sua maior especificidade, seu valor prognóstico em determinados grupos de pacientes e sua importância na fisiopatogênese da doença.