

# Características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial

Licia Maria Henrique da Mota<sup>1</sup>, Leopoldo Luiz dos Santos Neto<sup>2</sup>,  
Rufus Burlingame<sup>3</sup>, Henri A Ménard<sup>4</sup>, Ieda Maria Magalhães Laurindo<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução/Objetivo:** Caracterizar uma população de pacientes com artrite reumatoide (AR) inicial quanto aos aspectos laboratoriais, comparando-a com outras coortes similares. **Pacientes e Métodos:** Os dados apresentados fazem parte de um estudo prospectivo de coorte incidente, em que foram avaliados 65 pacientes com AR inicial, acompanhados por 36 meses a partir do diagnóstico, na Clínica de Artrite Reumatoide Inicial do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Foram registrados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais pertinentes à avaliação inicial da coorte, incluindo hematimetria, provas de atividade inflamatória e presença de autoanticorpos (fator reumatoide – FR, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos – anti-CCP e antivimentina citrulinada – anti-Sa). **Resultados:** Houve predomínio de mulheres (86%), com média de idade de 45,6 anos. Doze pacientes (18,46%) tiveram o diagnóstico laboratorial de anemia (hemoglobina < 12 g/dL). Velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) encontravam-se acima do valor de referência em 51 (78,46%) e 46 (70,76%) pacientes, respectivamente. Trinta e dois indivíduos (49,23%) foram positivos para pelo menos um dos isotipos de FR, sendo que 28 pacientes (43,07%) foram positivos para FR IgA, 19 (29,23%) para FR IgG e 32 (49,23%) para FR IgM, respectivamente; 34 pacientes (52,30% do total) foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação de anti-CCP (CCP2, CCP3 ou CCP3.1), enquanto 9 (13,85%) o foram para anti-Sa. **Conclusões:** As características laboratoriais dos pacientes acompanhados nessa coorte brasileira se assemelham em vários aspectos a coortes norte-americanas, europeias e latino-americanas anteriormente publicadas.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide inicial, FR, anti-CCP, anti-Sa, coorte, população brasileira, artrite inicial.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma condição crônica, com potencial de dano ósseo e cartilaginosa irreversível, que, apesar dos recentes avanços quanto a seu manejo, segue acarretando altos custos para o indivíduo acometido e para a sociedade.<sup>1</sup>

Embora seja bem conhecido o fato de que a AR apresenta características variáveis de acordo com a população acometida,

a maior parte das informações disponíveis, sobretudo no que diz respeito à AR inicial, provém da Europa e dos Estados Unidos, sendo poucos os estudos realizados em populações latino-americanas.<sup>2-4</sup>

Não há um estudo de coorte brasileiro envolvendo pacientes com diagnóstico de AR inicial. Dessa forma, não se conhecem, na população brasileira, as características laboratoriais da

Recebido em 22/03/2010. Aprovado, após revisão, em 08/06/2010. O autor Rufus Burlingame trabalha para a INOVA Diagnostics, Inc, onde foram realizados os testes sorológicos. Rufus Burlingame não teve acesso aos dados clínicos dos pacientes previamente aos resultados dos exames. Os demais autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília, Distrito Federal, Brasil,<sup>1,2</sup> INOVA Diagnostics Inc., San Diego, Califórnia, EUA,<sup>3</sup> Division of Rheumatology, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá,<sup>4</sup> Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil<sup>5</sup>.

1. MD, PhD, Professora Colaboradora de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB

2. MD, PhD, Professor Associado de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da UnB

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

4. MD, PhD, Director of the Rheumatology Division at McGill University, Montreal, Quebec, Canadá

5. MD, PhD, Professora Colaboradora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Endereço para correspondência: Licia Maria Henrique da Mota. SHLS 716/916 Bloco E salas 501-502, Centro Médico de Brasília, Asa Sul, CEP: 70390904. Brasília, DF, Brasil. Tel/fax: (61) 3245-1966. E-mail: licia@unb.br, liciamhota@yahoo.com.br.

AR inicial, e se há diferença em relação a outras populações anteriormente avaliadas.

O objetivo deste estudo foi caracterizar uma população de pacientes com AR inicial quanto aos aspectos laboratoriais, incluindo avaliação hematómica (níveis de hemoglobina), das provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação-VHS e proteína C reativa-PCR) e quanto à presença de autoanticorpos (fator reumatoide – FR, anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos – anti-CCP e antivimentina citrulinada – anti-Sa).

## PACIENTES E MÉTODOS

Os dados apresentados fazem parte de um estudo prospectivo de coorte incidente, em que foram avaliados pacientes consecutivos com o diagnóstico de AR inicial, acompanhados de forma regular por 36 meses a partir do diagnóstico, realizado na Clínica de Artrite Reumatoide Inicial do Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasil.

Definiu-se AR inicial como a ocorrência de sintomas articulares compatíveis com a doença (dor e edema articulares de padrão inflamatório, acompanhados ou não de rigidez matinal ou de outras manifestações sugestivas de doença articular inflamatória, segundo avaliação por um observador único), com duração superior a 6 semanas e inferior a 12 meses, independente do preenchimento dos critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR).<sup>5</sup>

Foram registrados os dados demográficos e clínicos, além dos parâmetros laboratoriais, pertinentes à avaliação inicial da coorte.

Os exames hemograma completo e as provas de atividade inflamatória (VHS e PCR) foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília.

A pesquisa de FR (IgG, IgM e IgA) foi realizada na INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, Califórnia, Estados Unidos, utilizando os ensaios “Quanta Lite™ FR IgA ELISA”, “Quanta Lite™ FR IgG ELISA” e “Quanta Lite™ FR IgM ELISA” (Inova Diagnostics, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante. Foram considerados como pontos de corte de positividade valores superiores a 15 UI/mL (FR IgM e IgA) e 20 UI/mL (FR IgG).

Anti-CCP foi pesquisado utilizando os ensaios “Quanta Lite™ CCP IgG ELISA”, “Quanta Lite™ CCP3 IgG ELISA” e “Quanta Lite™ CCP3.1 IgG/IgA ELISA” (Inova Diagnostics, CA, EUA), de acordo com o protocolo do fabricante. O soro de cada paciente foi diluído inicialmente a 1:100 em amostra de diluente. Se o resultado de uma amostra tinha densidade óptica superior a 2,5, ela era retestada com diluições de 1:500 e 1:2500, e a unidade de valor resultante multiplicada pelo fator de

diluição. Os resultados foram expressos em unidades (U), sendo negativo < 20 U, positivo fraco de 20-39 U, positivo moderado de 40-59 U e positivo forte  $\geq$  60 U, para todos os ensaios.

O ensaio para detecção de anti-Sa foi realizado nas placas originais desenvolvidas pelo McGill University Autoimmune Research Laboratory.<sup>6</sup> Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo negativo < 20 U, duvidoso de 21-79 U e positivo  $\geq$  80 U. As amostras foram processadas com esse fim na Divisão de Reumatologia da McGill University Health Center, Quebec, Canadá.

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

Realizou-se estatística descritiva das variáveis analisadas. Para a detecção de diferenças entre duas médias, utilizou-se o teste *t* de Student ou teste *t* pareado para as amostras de distribuição normal, considerando-se os valores de média e desvio-padrão. Para os casos em que a normalidade foi rejeitada, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon ou de Mann-Whitney, levando-se em conta o valor de mediana e a amplitude interquartil.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP FM-UnB). Registro do projeto: CEP-FM 028/2007.

## RESULTADOS

### Características da população estudada

Foram avaliados inicialmente 65 pacientes com o diagnóstico de AR inicial, e a média de idade foi de 45,64 anos ( $\pm$  14,51), variando de 26 a 71 anos. Predominaram o sexo feminino (56 pacientes, 86,15%) e o grupo étnico branco (31 pacientes, 47,69%). A duração dos sintomas articulares antes do diagnóstico foi, em média, de 32 semanas ( $\pm$ 15,41). Embora os critérios do ACR não tenham sido considerados para a definição de AR inicial neste estudo, todos os 65 pacientes preenchiam ao menos quatro critérios na primeira avaliação.

A Tabela 1 sumariza as características demográficas e clínicas dessa população.

### Hematimetria

Na avaliação inicial, a média do valor de hemoglobina dos 65 pacientes avaliados foi de 12,73 g/dL ( $\pm$  1,06). Doze pacientes (18,46%) tiveram o diagnóstico laboratorial de anemia (hemoglobina menor do que 12 g/dL), com média do valor de hemoglobina de 10,91 g/dL ( $\pm$  1,21).

**Tabela 1**

Pacientes com artrite reumatoide inicial avaliados no Hospital Universitário de Brasília segundo suas características gerais (avaliação inicial, n:65)

Característica	n (±) ou n (%)	
Idade (anos)	45,64 (± 14,51)	
Gênero	Masculino	9 (13,80%)
	Feminino	56 (86,15%)
Grupo étnico	Branco	31 (47,69%)
	Branco/negro	18 (27,69%)
	Branco/indígena	13 (20%)
	Negro	1 (1,53%)
	Negro/indígena	2 (3,07%)
Escolaridade (anos)	8,3 (± 4,95)	
Duração da doença (semanas)	32 (± 15,41)	
Tabagismo atual ou prévio	7 (10,76%)	
DAS 28	6,79 (± 1,11)	
HAQ	1,87 (± 0,81)	
Erosão radiográfica	31 (47,69%)	

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto (± desvio-padrão) ou n (%). DAS (disease activity index) 28: joint disease activity score, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

### Provas de atividade inflamatória

Quanto à VHS, 51 pacientes (78,46%) apresentaram valores superiores ao de referência do exame, sendo que a média do valor encontrado foi de 40,43 mm na primeira hora (± 16,97).

A dosagem de PCR apresentou valores superiores ao de referência do exame (1,0 mg/dL) em 46 pacientes (70,76%), e a média do valor encontrado foi 2,46 mg/dL (± 1,72).

### Autoanticorpos

#### Fator reumatoide

Na primeira avaliação, entre os 65 pacientes, 32 indivíduos (49,23%) foram positivos para pelo menos um dos isotipos de FR, sendo que 28 pacientes (43,07%) foram positivos para FR IgA, 19 (29,23%) para FR IgG e 32 (49,23%) para FR IgM, respectivamente.

Entre aqueles com sorologia positiva para FR, a média dos títulos de FR IgA na avaliação inicial foi de 76 UI/dL (± 56,17), a de FR IgG 71 UI/mL (± 51,21) e a de FR IgM 105 UI/mL (± 73,13).

Vinte e oito pacientes (43,07% do total da amostra e 87,50% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos para mais de um sorotipo.

Dezessete pacientes (26,15% do total da amostra e 53,12% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR)

foram positivos para os três sorotipos de FR. Dois pacientes (3,07% do total da amostra e 6,25% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgA, e seis pacientes (9,23% do total da amostra e 18,75% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos apenas para FR IgM e negativos para os demais sorotipos. Nenhum paciente apresentou resultados positivos apenas para FR IgG.

Cinco indivíduos (7,69% da amostra total e 15,62% daqueles positivos para pelo menos um sorotipo de FR) foram positivos para FR IgA e IgM e negativos para FR IgG, enquanto dois (3,07% do total da amostra e 6,25% daqueles positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR) foram positivos para FR IgG e IgM, mas apresentaram resultado negativo para FR IgA. Nenhum paciente foi positivo para FR IgA e IgG e negativo para IgM.

#### Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

Quanto aos anticorpos anti-CCP, 34 pacientes (52,30% do total) foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1). Utilizando-se a técnica ELISA 2 (CCP2), 33 pacientes (50,77% da população total avaliada) foram negativos, cinco (7,69%) positivos fracos e 27 (41,54%) positivos fortes. Quando se utilizou a técnica ELISA 3 (CCP3), trinta pacientes (46,15%) foram negativos, cinco (7,69%) positivos fracos, dois (3,08%) positivos moderados e 28 (43,08%) positivos fortes. Pela técnica ELISA 3.1 (CCP3.1), 31 pacientes (47,69%) foram negativos, dois (3,08%) positivos fracos, três (4,62%) positivos moderados e 29 (44,62%) positivos fortes.

Entre aqueles com sorologia positiva para anti-CCP, a média dos valores obtidos pela técnica CCP2 na avaliação inicial foi de 568 UI/dL (± 833,28), por CCP3 1.148 UI/mL (± 1.584,15) e por CCP3.1, 1.272 UI/mL (± 1.721,97). Os títulos obtidos pelas técnicas de terceira geração não foram significativamente mais altos do que os obtidos pela técnica de segunda geração ( $P > 0,05$ ).

Trinta e dois pacientes (49,23% da população total e 94,11% daqueles com resultado positivo para pelo menos uma das técnicas avaliadas) foram positivos para anti-CCP por mais de uma técnica, sendo que 29 pacientes (44,61% do total e 85,29% daqueles positivos) foram positivos para as três técnicas utilizadas. Três pacientes (4,62% do total e 8,82% dentre os positivos) foram positivos para anti-CCP3 e anti-CCP3.1 e negativos para CCP2 e um paciente (1,53% do total e 2,94% dentre os positivos) foi positivo para CCP3

e negativo para CCP2 e CCP3.1 (em todos os casos, os resultados positivos foram positivos fracos). Dois pacientes (3,08% do total e 5,88% dos positivos) foram positivos para anti-CCP 3.1 e negativos para CCP 2 e CCP3 (em ambos os casos, o resultado pela técnica CCP3.1 foi positivo fraco). Não houve diferença estatística entre a positividade para anti-CCP pelas diferentes técnicas analisadas – CCP 2, CCP 3 e CCP 3.1 ( $P > 0,05$ ).

### Antivimentina citrulinada (anti-Sa)

Na avaliação inicial, dos 65 pacientes analisados, 52 (80%) eram negativos para anti-Sa, quatro (6,15%) apresentaram um resultado duvidoso e nove (13,85%) foram positivos. Entre aqueles com sorologia positiva para anti-Sa, a média dos valores obtidos na avaliação inicial foi de 370,2 UI/dL ( $\pm 263,80$ ).

A Tabela 2 sumariza o perfil de positividade para o FR, anti-CCP e anti-Sa dos 65 pacientes inicialmente avaliados.

**Tabela 2**

Características sorológicas basais dos pacientes com artrite reumatoide inicial (n:65)

Autoanticorpo	n (%) / título (UI/dL) – média ( $\pm$ dp)
FR (qualquer isotipo)	32 (49,23%)
FR IgM	32 (49,23%) / 105 ( $\pm 73,13$ )
FR IgG	19 (29,23%) / 71 ( $\pm 51,21$ )
FR IgA	28 (43,07%) / 76 ( $\pm 56,17$ )
FR IgM+ IgG + IgA+	17 (26,15%)
FR IgA+ IgM+IgG-	5 (7,69%)
FR IgM + IgG- IgA-	6 (9,23%)
FR IgA +IgM- IgG-	2 (3,07%)
FR IgM+ IgG+ IgA-	2 (3,07%)
Anti-CCP (qualquer técnica)	34 (52,3%)
CCP2	32 (49,23%) / 568 ( $\pm 833,28$ )
CCP3	35 (53,85%) / 1.148 ( $\pm 1584,15$ )
CCP3.1	34 (52,31%) / 1.272 UI/mL ( $\pm 1.721,97$ )
CCP2 + CCP3 + CCP3.1 +	29 (44,61%)
CCP2 - CCP3 + CCP3.1 +	3 (4,62%)
CCP2 - CCP3 + CCP3.1 -	1 (1,53%)
CCP2 - CCP3 - CCP3.1 +	2 (3,08%)
Anti-Sa	9 (13,85%) / 370,2 ( $\pm 263,8$ )

As variáveis estão representadas em média do valor absoluto ( $\pm$  desvio-padrão) ou n (%). FR = fator reumatoide; CCP = Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos; Anti-Sa = Anticorpos antivimentina citrulinada.

## DISCUSSÃO

A interação entre a origem multiétnica, herança colonial e padrões de imigração da América Latina resultou em características demográficas bastante complexas e em uma população altamente miscigenada que varia entre os diferentes países da região, com ampla variabilidade de expressão genética.<sup>2-4</sup>

Os dados sobre incidência e prevalência, bem como sobre as características da AR nas populações dos países latino-americanos, são escassos.<sup>7</sup> Ao analisar resultados de estudos sobre AR realizados em países em desenvolvimento, deve-se ter em mente que as características da doença podem ser afetadas pelos aspectos socioeconômicos, demográficos e dos sistemas de saúde desses países.<sup>8</sup>

As características dos pacientes de nossa coorte foram comparadas aos dados de outras coortes, norte-americanas e europeias, e às informações preliminares do GLADAR,<sup>9</sup> coorte multinacional, prospectiva, observacional e multicêntrica que avaliou 1.059 pacientes com AR inicial, alocados em 46 centros de 14 países latino-americanos.<sup>10,11</sup> O Serviço de Reumatologia do HUB/UnB participou do GLADAR com trinta pacientes, distintos dos pacientes analisados neste estudo.

### Hematimetria

A ocorrência de anemia em nossa coorte (18%) foi inferior ao relatado pelo GLADAR (35%). A anemia é uma manifestação extra-articular relativamente frequente na AR inicial (6 a 25%), e parece correlacionar-se a pior prognóstico articular,<sup>12</sup> incapacidade funcional, necessidade de intervenção ortopédica<sup>13</sup> e mortalidade.<sup>14</sup> A redução dos níveis hematimétricos é mais frequente entre homens, fumantes, pacientes com elevados níveis de provas de atividade inflamatória, presença de FR, ANA e epítipo compartilhado.<sup>14</sup>

Nikolaisen *et al.*<sup>15</sup> investigaram a prevalência de anemia em uma coorte de 111 pacientes consecutivos com AR inicial, durante 74 meses de acompanhamento, e encontraram níveis reduzidos de hemoglobina em 25% dos pacientes durante o primeiro ano de acompanhamento. Neste estudo, a presença de anemia foi associada a níveis mais elevados de VHS, PCR e IL-6, mas não a doença articular mais agressiva ou mortalidade.

### Provas de atividade inflamatória

Mais de dois terços dos pacientes avaliados em nossa coorte apresentaram elevação das provas de atividade inflamatória testadas (VHS e PCR) na avaliação inicial.

As provas de atividade inflamatória na avaliação basal parecem não discriminar bem a AR de outras artrites na fase

inicial, e não predizem doença persistente (erosiva).<sup>16-18</sup> Tunn e Bacon relataram que, entre os pacientes de uma clínica de AR inicial que evoluíram com artrite persistente, níveis significativamente mais elevados de VHS foram encontrados. Contudo, neste estudo, a VHS teve baixo poder discriminatório e pouco contribuiu para o prognóstico no longo prazo dos pacientes.<sup>19</sup>

## Autoanticorpos

### Fator reumatoide

Na primeira avaliação, cerca de 50% dos pacientes de nossa coorte foram positivos para pelo menos um dos sorotipos de FR, porcentagem inferior ao relatado pela coorte do GLADAR (76%),<sup>20</sup> sendo importante ressaltar os diferentes métodos utilizados para pesquisa do FR pelo GLADAR (Waler-Rose, nefelometria, ELISA). A positividade para FR em nosso estudo foi semelhante a outros trabalhos que utilizaram ELISA,<sup>21-22</sup> incluindo os resultados da meta-análise de Nishimura *et al.*<sup>23</sup>

Em nosso estudo, optamos pela pesquisa dos isotipos IgA, IgG e IgM de FR. A validade da pesquisa dos isotipos de FR na avaliação da AR inicial permanece questionável. Por exemplo, não está definida a existência de associação entre os títulos dos diferentes isotipos de FR e o diagnóstico de AR, ou a relação entre a presença de algum sorotipo específico (ou de mais de um) e pior prognóstico radiológico, bem como o comportamento dos diferentes isotipos de FR ao longo do tempo.<sup>23</sup>

Em nossa população, observamos FR IgM em cerca de 50%, IgA em 42% e IgG em 30% dos pacientes com diagnóstico de AR e menos de 12 meses de duração de sintomas, taxas similares às referidas em outros trabalhos, como o de Vittecoq *et al.*,<sup>24</sup> que descreveram a presença de FR IgM em 51%, FR IgA em 36% e FR IgG em 32% de pacientes com diagnóstico de AR de menos de dois anos de duração.

O FR IgM é um marcador útil para discriminar pacientes com poliartrite que evoluirão ou não para AR.<sup>25-30</sup> Já as propriedades diagnósticas do FR IgA e IgG são questionáveis.<sup>30-32</sup> Em nosso estudo, a pesquisa dos sorotipos FR IgA e FR IgG não aumentou a frequência de positividade do FR e, portanto, não contribuiu para o diagnóstico de AR.

Alguns trabalhos publicados avaliaram, como na nossa coorte, a média dos títulos dos diferentes sorotipos de FR na AR inicial, e nossos resultados se assemelham aos relatados por outros autores.<sup>23,33</sup>

### Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)

A porcentagem de positividade para anti-CCP em nosso trabalho foi semelhante à relatada por diversos outros estudos

envolvendo pacientes com AR inicial. Cinquenta por cento dos pacientes de nossa coorte foram positivos para pelo menos uma das técnicas utilizadas na averiguação (CCP2, CCP3 ou CCP3.1), sendo que a maioria foi positivo forte pelas três técnicas. Em uma revisão sistemática da literatura, a análise combinada de publicações referentes a mais de 2 mil pacientes com artrite indiferenciada inicial mostrou uma prevalência de 23% de anticorpos anti-CCP (ELISA 2ª geração). Essa prevalência aumentou para 51% em mais de 1 mil pacientes que preencheram critérios de classificação para AR, após um período médio de acompanhamento de 18 meses.<sup>34</sup>

Em nossa coorte, a prevalência de FR e anti-CCP foi aproximadamente a mesma (considerando-se CCP positivo por qualquer uma das três técnicas analisadas), o que foi semelhante a outros estudos publicados sobre o tema.<sup>35-36</sup> Conforme relatado por diversos autores, o CCP2 parece ser tão sensível quanto – e mais específico que – o FR IgM, sendo que sua vantagem estaria na detecção de anticorpos em aproximadamente 15% dos pacientes com AR que são negativos para FR.<sup>37-45</sup> Já Nishimura *et al.*,<sup>23</sup> em sua meta-análise de estudos publicados sobre a acurácia de anti-CCP e FR para AR, concluíram que a positividade para o anti-CCP isoladamente é mais específica que a positividade isolada para FR IgM no diagnóstico de AR.

Em nossa coorte, não houve diferença entre as técnicas analisadas para a detecção do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1), sendo que a prevalência de anticorpos anti-CCP foi aproximadamente a mesma pelas três técnicas (40%). A diferença de sensibilidade, especificidade e custo-benefício entre as três técnicas para detecção de anti-CCP é ainda assunto controverso na literatura, e estudos em diferentes populações são necessários.<sup>46</sup>

Em 2005, uma terceira geração de anti-CCP (CCP3) tornou-se disponível para o diagnóstico laboratorial de AR. Relatou-se que esses ensaios reconheceriam epítomos citrulinados adicionais, que não seriam identificados pelos ensaios de segunda geração (CCP2), com uma sensibilidade 5% maior que CCP2, mantendo a especificidade.<sup>47</sup> O teste CCP3 foi avaliado por Santiago *et al.*<sup>48</sup> e Wu *et al.*<sup>49</sup> e considerado mais sensível que o CCP2, mantendo a especificidade. Anjos *et al.*<sup>46</sup> relataram em uma população de setenta pacientes com AR do sul do Brasil que tanto CCP2 quanto CCP3 apresentaram boa performance diagnóstica, sendo que CCP3 foi 4,3% mais sensível que CCP2, mantendo a especificidade. No entanto, outros autores têm relatado performance diagnóstica muito similar entre os ensaios CCP2 e CCP3.<sup>50-51</sup>

O CCP3.1 avaliado em nosso estudo (INOVA) utiliza um conjugado que detecta anticorpos IgA, além dos anticorpos IgG habituais, o que, em tese, melhoraria a sensibilidade do método, já que alguns pacientes com AR apresentam anticorpos IgA contra o CCP3, na ausência de anticorpos IgG.<sup>52</sup> Bizzaro *et al.*,<sup>53</sup> no entanto, comparando 11 técnicas laboratoriais diversas para a detecção de CCP, observaram discreta diferença de resultados entre CCP2 e CCP3 da INOVA (sensibilidade de 64% e 67%, respectivamente), e nenhuma diferença entre CCP3 e CCP3.1, sugerindo que a combinação de anticorpos IgA e IgG não melhoraria a performance do teste, semelhante ao que foi observado em nossa coorte.

Em nossa coorte, os títulos de CCP obtidos pelas três diferentes técnicas foram semelhantes. Os títulos de CCP2 tenderam a ser, em média, inferiores aos das técnicas de terceira geração. Observaram-se valores elevados (em média > 500 UI/dL) pelas três técnicas, superiores ao relatado na publicação de Lee *et al.*<sup>54</sup> e na de Papadopoulos *et al.*,<sup>55</sup> dois dos poucos estudos sobre os títulos absolutos de anti-CCP e sua correlação com a evolução da doença.

#### **Antivimentina citrulinada (anti-Sa)**

Em nossa coorte, menos de 15% dos pacientes apresentaram anticorpos anti-Sa na avaliação inicial, valor inferior ao relatado por Boire *et al.*<sup>6</sup> – 28% de sua coorte de 165 pacientes com poliartrite inicial – e por Vossenaar *et al.*<sup>56</sup> – 40% de 87 soros de pacientes com AR estabelecida.

Os títulos médios de anti-Sa encontrados em nossa coorte variaram de 200 a 300 UI/dL, valores semelhantes aos encontrados por outros autores,<sup>6,57</sup> embora existam poucas publicações sobre o tema.

---

## CONCLUSÕES

Embora as características demográficas e clínicas dos pacientes acompanhados nesta coorte brasileira divirjam em vários aspectos das coortes norte-americanas, europeias e latino-americanas anteriormente publicadas, os achados com relação aos aspectos laboratoriais, incluindo a prevalência inicial de autoanticorpos, são semelhantes a outras populações.

A prevalência de FR e anti-CCP (cerca de 50%) foi semelhante à relatada em outras coortes de AR inicial. Como a positividade inicial para os dois autoanticorpos foi a mesma em nossa coorte, sugere-se que, em nossa população específica, o anti-CCP não agregou valor para o diagnóstico da AR em sua fase inicial.

Também não houve diferença entre as técnicas analisadas para a detecção do anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1), sugerindo que os ensaios de terceira geração não trouxeram contribuição para o diagnóstico da AR inicial.

Além disso, a pesquisa de anti-Sa não foi útil para o diagnóstico da AR inicial, em relação ao FR e ao anti-CCP.

---

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

## REFERENCES

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-11.
2. Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Cronetti SG, Ferreira ME *et al.* Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol* 2003; 15:824-34.
3. Lisker R, Ramirez E, Briceño RP. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990; 62:791-801.
4. Sans M, Salzano FM, Chakraborty R. Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Hum Biol* 1997; 69:161-70.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
6. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Niyonsenga T, Zhou ZJ *et al.* Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R592-603.
7. Cardiel MH; Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR); Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:ii7-ii22.
8. Mijiyawa M. Epidemiology and semiology of rheumatoid arthritis in Third World countries. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62:121-6.
9. Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide. Disponível em <<http://www.gladar.org/>>. Acesso em: 07 abr. 2009.
10. Rheumatoid arthritis in Latin America. Disponível em <[http://www.sochire.cl/Dr\\_Pons\\_Estel1.pdf](http://www.sochire.cl/Dr_Pons_Estel1.pdf)>. Acesso em: 27. abr. 2009.
11. Estel BAP, Massardo L, Wojdyla D, Acevedo E, Laurindo IMM, Guibert ZM *et al.* Is there something we can learn from rheumatoid arthritis in Latin America? A descriptive report on an inception Cohort of 1093 patients *Ann Rheum Dis* 2008; 67:336 (Abstract).
12. Dixey J, Solymossy C, Young A. Early RA Study, Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004; 69:48-54.
13. James D, Young A, Kulinskaya E, Knight E, Tomson W, Oliver W *et al.* Orthopaedic intervention on early rheumatoid arthritis. Occurrences and predictive factors in an inception cohort of 1064 patients followed for 5 years. *Rheumatology* 2004; 43:369-76.
14. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:907-27.
15. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 2008; 35:380-6.
16. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:357-65.
17. Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P *et al.* Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2184-8.
18. van der Heijde DM, van RP, van RM van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17:284-92.
19. Tunn EJ, Bacon PA. Differentiating persistent from self-limiting symmetrical synovitis in an early arthritis clinic. *Br J Rheumatol* 1993; 32:97-103.
20. Siegel DM. Chronic arthritis in adolescence. *Adolesc Med State Art Rev* 2007; 18:47-61.
21. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Hoefler E *et al.* Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis - a follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(1):169-74.
22. Tedesco A, D'Agostino D, Soriente I, Amato P, Piccoli R, Sabatini P. A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: a combined approach. *Autoimmun Rev* 2009; 8:233-7.
23. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.

24. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A *et al.* Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 939-46.
25. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1079-84.
26. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:295-303.
27. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revised rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:951-60.
28. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:115-63.
29. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005; 19:55-72.
30. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB *et al.* Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:155-65.
31. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A *et al.* Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:939-46.
32. Procaccia S, Gasparini A, Colucci A, Lanzanova D, Bianchi M, Forcellini P *et al.* ELISA determined IgM, IgG and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and in other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5:335-42.
33. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factor: what's new? *Rheumatology Oxford* 2006; 45:379-85.
34. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value for anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-51.
35. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:246-53.
36. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS *et al.* Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2002; 3:236-43.
37. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V, Bendaoud B, Chalès G, Le Henaff C *et al.* Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 30:2535-9.
38. Sauerland U, Becker H, Seide M, Schotte H, Willeke P, Schorat A *et al.* Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1050:314-8.
39. Dubrous P, Gardet V, Hugard L. Value of anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in comparison with rheumatoid factor for rheumatoid arthritis diagnosis. *Pathol Biol* 2005; 53:63-7.
40. Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1883-9.
41. Vallbracht I, Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:389-94.
42. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *J N Z Med* 2004; 117:1097.
43. Araki C, Hayashi N, Moriyama M, Morinobu S, Mukai M, Koshiba M *et al.* Usefulness of anticyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* 2004; 52:966-72.
44. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM *et al.* Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1424-32.
45. Quinn MA, Gough AKS, Green MJ, Devlin J, Hensror EMA, Greenstein A *et al.* Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology* 2006; 45:478-80.
46. Anjos LME, Pereira IA, d'Orsi E, Seaman A, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IA third generation ELISA for the diagnosis of RA. *Clin Rheumatol* 2009; 28:153-8.
47. Vieira LMEA, d'Orse E, Pereira IA, Morato EF, Burlingame R. Rheumatoid arthritis diagnosis: a comparative study of second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody ELISAs. *INOVA Newsletter* 2007; 2:8-9.
48. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq *et al.* A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:77-83.
49. Wu R, Shovman O, Zhang Y, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y (2007) Increased prevalence of anti-third generation cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis and CREST syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32:47-56.
50. Caro-Oleas JL, Fernandez-Suarez A, Reneses-Casteros S, Porrino C, Nunes-Roldan A, Wichmann-Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third generation anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1396-401.
51. Lutterli L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2007; 386:76-81.
52. Szekanecz Z, Burlingame R. The INOVA CCP 3.1 IgA/IgG ELISA represents significant improvement in the laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *INOVA Newsletter* 2007; 2:6-7.
53. Bizzaro N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. Analytical and Diagnostic Characteristics of 11 2nd- and 3rd-Generation Immunoenzymatic Methods for the Detection of Antibodies to Citrullinated Proteins. *Clin Chem* 2007; 53:1527-33.



54. Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:201-8.
55. Papadooulos NG, Tsiasousis GZ, avlitou-Tsioontsi A, Giannakon A, Galanopoulou VK. Does the presence of anti-CC autoantivodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? *Cli Rev Allergy Immunol* 2008; 34:11-5.
56. Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van de Heijden A, Lora M, Senu T *et al.* Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:142-50.
57. Innala L, Kokkonen H, Ericsson C, Jidell E, Berglin E, Rantapää-Dahlqvist S. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008; 35:1002-8.