

AUTOANTICORPOS COMO PREDITORES DA NECESSIDADE DE TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATÓIDE INICIAL

Licia Maria Henrique da Mota*, Leopoldo Luiz dos Santos Neto*, Ivânio Alves Pereira**,
Rufus Burlingame***, Henri A Ménard****, Ieda Maria Magalhães Laurindo*****

Resumo

Introdução: A associação entre marcadores sorológicos e a necessidade de terapia biológica na artrite reumatóide (AR) inicial foi pouco estudada e não está estabelecida.

Objetivos: Avaliar prospectivamente uma coorte de pacientes com AR inicial (menos de 12 meses de sintomas) para determinar a possível associação entre marcadores sorológicos (fator reumatóide – FR, anti-peptídeos citrulinados cíclicos – anti-CCP e anti-vimentina citrulinada – anti-Sa) com parâmetros de desfecho terapêutico (sendo este definido por necessidade de terapêutica biológica).

Pacientes e métodos: Quarenta pacientes com o diagnóstico de AR inicial foram avaliados no momento do diagnóstico e acompanhados por 3 anos, em uso de esquema terapêutico padronizado. Dados demográficos e clínicos foram registrados, assim como testes sorológicos (ELISA) para FR (IgM, IgG e IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial e aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de acompanhamento. Como desfecho da evolução da AR, avaliou-se a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica durante o seguimento. Comparações foram feitas pelo teste t de Student, análise de regressão de efeitos mistos e análise de variância (nível de significância de 5%).

Resultados: A idade média foi de 45 (\pm 12) anos, predominando o sexo feminino (90%). No momento do diagnóstico, FR foi observado em 50% dos casos (FR IgA – 42%, FR IgG – 30% e FR IgM – 50%), anti-CCP em 50% (não houve diferença entre CCP2,

CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa em 10%. Após 3 anos, não houve mudanças na prevalência de FR e anti-CCP, mas a positividade para anti-Sa aumentou para 17.5% ($p = 0.001$). Terapia biológica foi necessária em 22.5% dos pacientes. Os valores médios de FR IgA e anti-CCP 2 ao longo dos 3 anos foram mais elevados entre os pacientes que necessitaram de terapia biológica ($p < 0.05$ para ambos).

Conclusão: Títulos mais elevados de FR e anti-CCP ao longo do tempo parecem estar associados à necessidade de terapia biológica.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide Inicial; Fator Reumatóide; Anticorpos Anti-peptídeos Citrulinados Cíclicos (anti-CCP); Anti-vimentina Citrulinada (anti-Sa); Terapia Modificadora da Resposta Biológica.

Abstract

Introduction: The association between serological markers with the need of biological therapy for early rheumatoid arthritis (ERA) is not known, with few available data addressing this question.

Objectives: To prospectively evaluate a cohort of patients with ERA (less than 12 months of symptoms) in order to determine the possible association between serological markers (rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and citrullinated anti-vimentin (anti-Sa) with parameters of therapeutic outcome (this later defined by the need of introducing biological therapy).

Patients and methods: Forty patients with early RA were evaluated at the time of diagnosis and have been followed for 3 years, in use of standardized therapeutic treatment. Demographic and clinical data were recorded, as well as serology tests (ELISA) for RF (IgM, IgG and IgA), anti-CCP (CCP2, CCP3 and CCP3.1) and anti-Sa in the initial evalua-

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília

**Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Santa Catarina

***INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, Califórnia, EUA

****Division of Rheumatology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

*****Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

tion and at 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months of follow-up. As outcomes of the RA development, the need or not for biological therapy during the follow-up period were considered. Comparisons were made through the Student t test, mixed-effects regression analysis and analysis of variance (significance level of 5%).

Results: The mean age was 45 (\pm 12) years; a female predominance was observed (90%). At the time of diagnosis, RF was observed in 50% of cases (RF IgA - 42%, RF IgG - 30% and RF IgM - 50%), anti-CCP in 50% (no difference between CCP2, CCP3 and CCP3. 1) and anti-Sa in 10%. After 3 years, no change in the RF prevalence neither in the anti-CCP was observed, but the anti-Sa increased to 17.5% ($p = 0.001$). Biological therapy was necessary in 22.5% of patients. The mean RF IgA and anti-CCP 2 levels during the 3 years were higher among patients who needed biological therapy ($p < 0.05$ for both).

Conclusion: Higher titles of RF and anti-CCP over time were associated with the need for biological therapy.

Keywords: Early Rheumatoid Arthritis; Rheumatoid Factor; Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies (anti-CCP); Citrullinated Anti-vimentin (anti-Sa); Biological Therapy.

Introdução

Um dos mais notáveis recentes avanços em termos de terapia para a artrite reumatóide (AR) foi o desenvolvimento dos agentes modificadores da resposta biológica (agentes biológicos). Embora essas drogas pareçam ser hoje as medicações mais efetivas no controle da AR, ainda são necessários estudos de segurança a longo prazo. O uso dos agentes biológicos como primeira opção terapêutica na AR inicial, embora já avaliado em alguns estudos, é bastante controverso¹.

Não se conhece a possível associação, em pacientes com AR inicial, entre determinados marcadores sorológicos (como o fator reumatóide - FR, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos - anti-CCP e anti-vimentina citrulinada - anti-Sa) com parâmetros de desfecho terapêutico, incluindo a necessidade de terapia biológica, a curto, médio ou longo prazo. Estabelecer a utilidade de marcadores sorológicos, individualmente e em conjunto, para avaliação de prognóstico da doença é

de grande importância, pois poderia validar ou não a necessidade da dosagem rotineira (e repetida durante o acompanhamento) desses marcadores.

O objetivo desse trabalho foi avaliar, de forma prospectiva, uma coorte de pacientes com ERA (menos de 12 meses de sintomas), a fim de determinar a possível associação entre marcadores sorológicos (FR, anti-CCP e anti-Sa), com parâmetros de desfecho terapêuticos, especificamente a necessidade de terapia biológica durante os primeiros 36 meses de acompanhamento.

Pacientes e Métodos

Foi realizado 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. Os pacientes foram avaliados na Clínica de Artrite Reumatóide Inicial do Hospital Universitário de Brasília, Brasil.

AR inicial foi definida 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.

Registrados dados demográficos, clínicos, calculado DAS 28 e realizada titulação dos marcadores sorológicos na avaliação inicial e seriadamente aos 3, 6, 12, 18, 24 e 36 meses de acompanhamento.

A pesquisa de FR (IgG, IgM e IgA) foi feita 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 era superior a 2,5 OD (densidade óptica), ela era re-testada 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 ≥ 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* – ensaio MBP (Proteína mielina básica) bovina ELISA³. Os resultados foram calculados e liberados em unidades, sendo negativo < 20 U, duvidoso de 21-79 U e positivo ≥ 80 U.

Durante todo o acompanhamento, os pacientes receberam o esquema padrão de tratamento utilizado no serviço, incluindo drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) tradicionais e/ou terapia modificadora da resposta biológica, de acordo com a necessidade. Foi utilizado o esquema terapêutico padronizado preconizado pela Rotina do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília para Tratamento de Pacientes com Diagnóstico de Artrite Reumatóide. O observador tinha liberdade para modificar o esquema terapêutico do paciente a qualquer momento, durante o seguimento. Considerou-se como desfecho terapêutico para esse estudo a necessidade de terapia modificadora da resposta biológica, em qualquer momento, segundo o protocolo terapêutico padronizado anteriormente mencionado.

Empregou-se o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e a distribuição foi considerada normal se $p > 0,05$. 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, e os testes não paramétricos de Mann-Whitney ou Wilcoxon para aquelas amostras para as quais a hipótese de normalidade foi rejeitada.

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

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

onde:

- y_{ijk} é a medida dos títulos de FR, anti-CCP ou anti-Sa no tempo k , sobre a j -ésimo paciente grupo i
- $\mu + \alpha_i + b_{ij} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik}$ é a média dos títulos de FR, anti-CCP ou anti-Sa do grupo i no tempo k
- b_{ij} é o efeito aleatório associado com o paciente

j no no grupo i , $N(0, \sigma_b^2)$

- ε_{ijk} é o erro aleatório associado com o paciente j , do grupo i no tempo k , com matriz de variância e covariância com intercepto aleatório (RI). A significância foi considerada em caso de $p < 0,05$.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de uma amostra piloto de 10 pacientes, partindo-se do princípio de que a metodologia estatística utilizada foi uma análise de variância multivariada para medidas repetidas com interação entre os grupos. Considerando-se um nível de significância de 5 %, um poder de teste de 80% e as informações obtidas da amostra piloto, chegou-se ao tamanho mínimo de amostra de 40 pacientes.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Todos os pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Características da população estudada

Quarenta pacientes foram acompanhados com o diagnóstico de AR inicial desde o momento do diagnóstico e durante 36 meses. Nesse grupo, predominou o sexo feminino (36 pacientes, 90%), grupo étnico branco (14 pacientes, 35%) e a idade média foi de 45,3 ($\pm 12,01$) anos (21 a 71). O período médio da duração dos sintomas articulares no momento do diagnóstico foi de 27 semanas ($\pm 15,59$), sendo que 13 pacientes (32,5%) tinham menos de 12 semanas de sintomas ao diagnóstico. A maioria dos pacientes (34, 85%) não recebera tratamento prévio para AR até o momento da avaliação inicial. Todos os pacientes preencheram os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia na avaliação inicial.

A Tabela I sumariza as características da população avaliada.

Não houve perda de seguimento de qualquer paciente durante os 3 anos de duração do estudo.

Esquemas terapêuticos

Na avaliação inicial, os 40 pacientes vinham em uso de anti-inflamatórios não esteroidais e 2 deles (5%) utilizavam prednisona em dose inferior a 10 mg/dia (tempo médio de uso de $14,6 \pm 2,4$ semanas).

Na avaliação prospectiva dos 40 pacientes com diagnóstico de AR acompanhados por 3 anos, as ta-

Tabela I. Características gerais na avaliação basal dos pacientes com AR inicial (n:40)

| Característica | n (±) ou n (%) |
|-----------------------------|-----------------|
| Idade (anos) | 45,37 (± 12,01) |
| Gênero | |
| Masculino | 4 (10%) |
| Feminino | 36 (90%) |
| Grupo étnico | |
| Branco | 14 (35%) |
| Branco/negro | 13 (32,5%) |
| Branco/indígena | 11 (27,5%) |
| Negro | 1 (2,5%) |
| Negro/indígena | 1 (2,5%) |
| Escolaridade (anos) | 7,65 (± 5,02) |
| Duração da doença (semanas) | 27 (± 15,6) |
| Tabagismo atual ou prévio | 5 (12,5%) |
| DAS 28 | 6,86 (± 1,07) |
| HAQ | 1,89 (± 0,78) |
| Erosão radiográfica | 21 (52,5%) |

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

xas de remissão, baixa atividade, atividade moderada e intensa, ao longo do acompanhamento, segundo os critérios EULAR (levando-se em consideração o DAS28), foram, respectivamente: avaliação inicial (0%, 0%, 7,5% e 92,5%), aos 3 meses (2,5%, 2,5%, 52,5%, 42,5%), aos 6 meses (12,5%, 5%, 47,5%, 35%), aos 12 meses (17,5%, 20%, 47,5%, 15%), aos 18 meses (20,5%, 30,7%, 33,3%, 15,4%), aos 24 meses (20%, 17,5%, 35%, 27,5%) e aos 36 meses (22,5%, 7,5%, 32,5%, 37,5%).

Após a avaliação inicial, quando o DAS28 médio era de $6,86 \pm 1,07$, 37 pacientes (92,5%) iniciaram o uso de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana) e hidroxycloquina (400 mg/dia) e 1 indivíduo (2,5%) iniciou o uso isolado de metotrexato (dose inicial de 7,5 mg/semana), com suplementação de ácido fólico (5 mg/semana), por se recusar a receber hidroxycloquina. Dois pacientes (5%), com manifestações pulmonares, receberam prescrição de ciclofosfamida (0,8 e 1 g/m² de superfície corporal) e metilprednisolona (1 g) em pulsos mensais. Os 2 pacientes com vasculite cutânea utilizaram, além de DMARD, prednisona na dose inicial de 40 mg/dia.

Após 3 anos de acompanhamento, quando o

DAS28 médio era de $4,06 \pm 1,74$, 8 pacientes (20%) mantinham o uso da terapêutica inicialmente prescrita - hidroxycloquina (dose média de 400 mg/dia) e metotrexato (dose média de 20,5 mg/semana).

Vinte e três indivíduos (57,5%) utilizavam um esquema de DMARD não biológicos diferente do inicialmente prescrito. Um paciente fazia uso de metotrexato (15 mg/semana), hidroxycloquina (400 mg/dia) e leflunomida (20 mg/dia); 6 outros estavam usando metotrexato (dose média de 18,5 mg/semana) e leflunomida (20 mg/dia); 3 utilizando metotrexato (dose média de 12,5 mg/semana), hidroxycloquina (400 mg/dia) e sulfassalazina (dose média de 1 g/dia); 9 em monoterapia com leflunomida (20 mg/dia) e um paciente em uso de leflunomida (20 mg/dia) e ciclosporina (100 mg/dia).

Nove pacientes (22,5%) faziam uso de algum fármaco modificador da resposta biológica, em combinação com metotrexato. Quatro pacientes estavam em uso de infliximabe (dose média de 4,8 mg/kg/dose – intervalo médio de tempo entre as infusões na fase de manutenção de 7,8 semanas) e metotrexato (dose média de 12,5 mg/semana). O infliximabe foi prescrito em média 46 (± 16) semanas após o diagnóstico e início da terapêutica com metotrexato, e após falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos a três outros esquemas. Dois pacientes estavam em uso de etanercepte (50 mg/semana) e metotrexato (ambos em uso de 10 mg/semana) – em um dos pacientes, o etanercepte foi iniciado após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros dois esquemas terapêuticos (etanercepte como primeira medicação biológica prescrita), e no outro caso, o etanercepte foi prescrito após 54 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas, incluindo infliximabe (etanercepte como segunda medicação biológica). Um paciente fazia uso de adalimumabe (40 mg a cada 15 dias) e metotrexato (15 mg/semana), prescrito como primeira medicação biológica após 36 semanas do diagnóstico e falha a outros três esquemas terapêuticos. Um paciente estava em uso de rituximabe (1 g, duas infusões quinzenais) e metotrexato 10 mg/semana – o primeiro ciclo de rituximabe foi prescrito 61 semanas após o diagnóstico, em decorrência de falha terapêutica a outros quatro esquemas, incluindo infliximabe.

Todos os pacientes em uso de metotrexato utilizavam suplementação com ácido fólico 5 mg/semana.

Ao final dos 3 anos de acompanhamento, 12 (30%) pacientes não haviam feito uso de anti-inflamatórios nos últimos 60 dias antes da consulta, 18 indivíduos (45%) fizeram uso esporádico (menos de uma vez por semana) e 10 (25%) faziam uso regular (mais de uma vez por semana). Quatro pacientes (10%) ao final dos 3 anos faziam uso de prednisona em dose inferior a 10 mg/dia.

Autoanticorpos

A Tabela II resume as características sorológicas basais e ao longo de 3 anos de acompanhamento da coorte.

Marcadores sorológicos e sua associação com desfecho terapêutico na AR inicial

POSITIVIDADE PARA FR, ANTI-CCP E ANTI-SA NA AVALIAÇÃO INICIAL *VERSUS* NECESSIDADE DE TERAPIA MODIFICADORA DA RESPOSTA BIOLÓGICA

Considerando-se a coorte de 40 pacientes acompanhados por 3 anos, avaliou-se se a positividade

ou não para FR IgA, FR IgG e FR IgM, anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação basal se associaria à necessidade de terapia modificadora da resposta biológica (terapia biológica) em qualquer momento durante o acompanhamento.

Observou-se que a positividade para qualquer um dos autoanticorpos na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia biológica na população avaliada (FR IgA - risco relativo: 1,30, IC_{95%}: 0,90-1,87; FR IgG - risco relativo: 1,05, IC_{95%}: 0,72-1,53; FR IgM - risco relativo: 1,07, IC_{95%}: 0,77-1,49, CCP2 - risco relativo: 1,39, IC 95%: 0,98-1,97; CCP3 - risco relativo: 1,31, IC 95%: 0,94-1,81; CCP3.1 - risco relativo: 1,35, IC 95% : 0,96-1,88; anti-Sa - risco relativo: 0,92, IC 95%: 0,62 -1,38).

VARIACÃO DOS TÍTULOS DE FR, ANTI-CCP E ANTI-SA AO LONGO DO TEMPO *VERSUS* NECESSIDADE DE TERAPIA BIOLÓGICA

Analisou-se por um modelo de regressão de efeitos mistos o comportamento do FR IgA, IgG e IgM,

Tabela II. Análise seriada dos títulos de fator reumatóide, anti-CCP e anti-Sa no período basal e ao longo de 3 anos de seguimento

| Sorologia | n(%) / Título(U/dl) - média | | | | | | | Teste t pareado (basal versus 36 meses) |
|-----------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---|
| | Basal | 3 m | 6 m | 12 m | 18 m | 24 m | 36 m | |
| RF IgM | 20 (50%)/96 | 19 (45%)/ 94,6 | 17 (42,5%)/ 98,9 | 18 (45%)/ 104,5 | 17 (42,5%)/ 101,94 | 17 (42,5%)/ 120,9 | 17 (42,5%)/ 114,29 | p>0,05 |
| RF IgG | 12 (30%)/ 69,1 | 9 (22,5%)/ 62,4 | 8 (20%)/ 66,25 | 9 (22,5%)/ 72,44 | 9 (22,5%)/ 63,44 | 13 (32,5%)/ 60,53 | 12 (30%)/ 62,91 | p>0,05 |
| RF IgA | 17 (42,5%)/ 70 | 17 (42,5%)/ 66,5 | 16 (40%)/ 73,56 | 15 (37,5%)/ 65,26 | 15 (37,5%)/ 100 | 17 (42,5%)/ 86,05 | 15 (37,5%)/ 108,86 | p>0,05 |
| CCP2 | 19 (47,5%)/ 533 | 19 (45%)/ 567,68 | 20 (50%)/ 637,9 | 18 (45%)/ 721,5 | 15 (37,5%)/ 559,73 | 16 (40%)/ 649,25 | 18 (45%)/ 583,72 | p>0,05 |
| CCP3 | 21 (52,5%)/ 1065 | 21 (52,5%)/ 1093,33 | 21 (52,5%)/ 1233 | 20 (50%)/ 1393,75 | 20 (50%)/ 1029,4 | 19 (47,5%)/ 1165,73 | 20 (50%)/ 1207,63 | p>0,05 |
| CCP3.1 | 21 (52,5%)/ 1209 | 21 (52,5%)/ 1153,47 | 22 (55%)/ 1308,31 | 21 (52,5%)/ 1436,9 | 20 (50%)/ 1109,8 | 18 (45%)/ 1593,9 | 20 (50%)/ 1413,2 | p>0,05 |
| Anti-Sa | 4 (10%)/ 209,16 | 3 (7,5%)/ 319 | 5 (12,5%)/ 197,4 | 6 (15%)/ 242,8 | 4 (10%)/ 358,5 | 4 (10%)/ 359 | 7 (17,5%)/ 274,14 | p=0,01 |

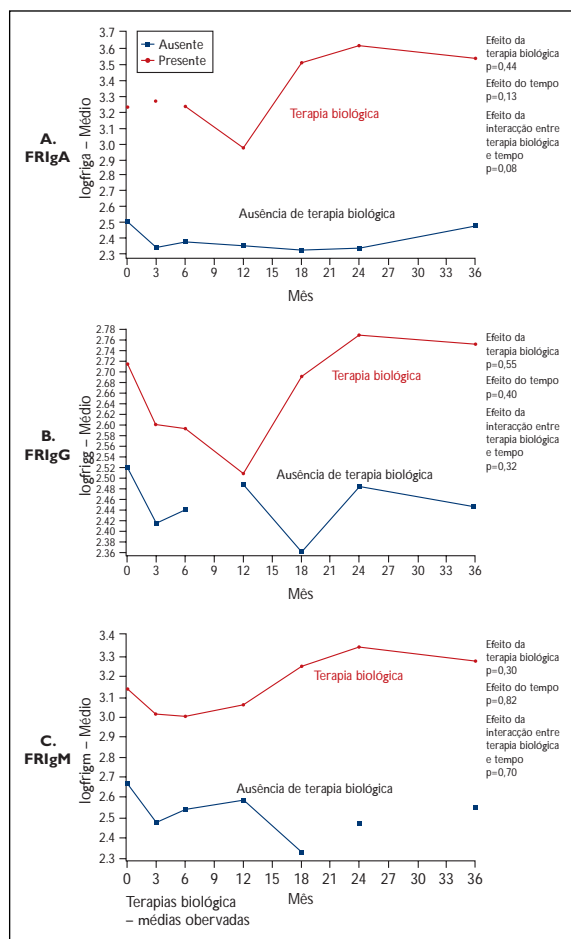


Figura 1. Médias dos logaritmos dos sorotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) por grupo (ausência de terapia biológica versus terapia biológica) ao longo do tempo (3 anos)

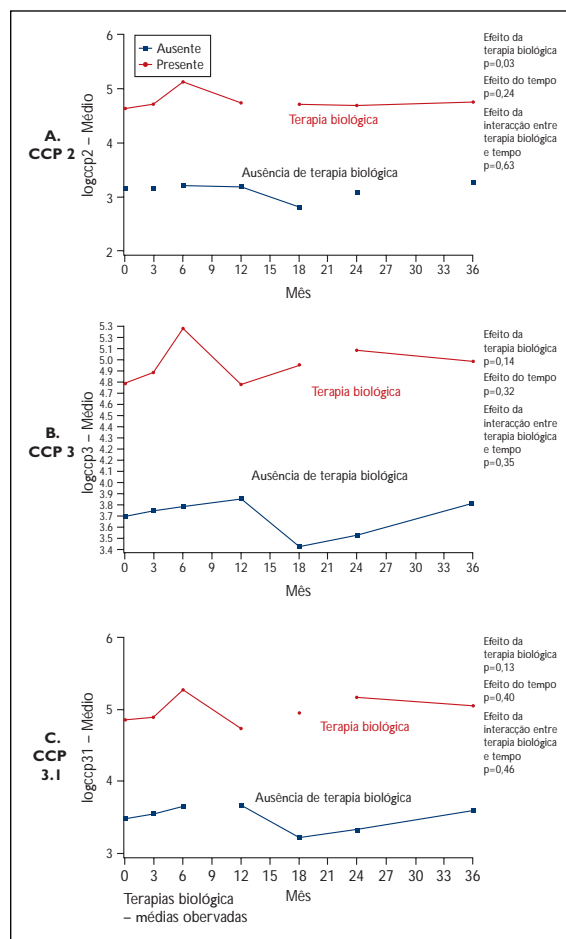


Figura 2. Médias dos logaritmos do anti-CCP por 3 técnicas (CCP2, CCP3 e CCP3.1) por grupo (terapia biológica versus ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa ao longo do tempo nos dois grupos «ausência de terapia biológica» (pacientes que não receberam terapia modificadora da resposta biológica durante o período analisado) versus «terapia biológica» (pacientes que necessitaram de terapia modificadora da resposta biológica durante qualquer momento do acompanhamento), conforme ilustrado nas Figuras 1, 2 e 3 e nas Tabelas III e IV.

Para FR IgA, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,08$), evidenciando que as mudanças do log de FR IgA ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,04$), mostrando que os valores médios do log de FR IgA diferiram entre os grupos. Os valores médios do log de FR IgA, para o grupo «terapia biológica»

tenderam a ser superiores ao do grupo «ausência de terapia biológica» e essa superioridade foi constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,13$), mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de FR IgA por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de FR IgA, a partir do 18 mês ($p > 0,05$ até o décimo segundo mês e $p < 0,03$ a partir do décimo oitavo mês). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de FR IgA do grupo que não necessitou, a partir do décimo oitavo mês de

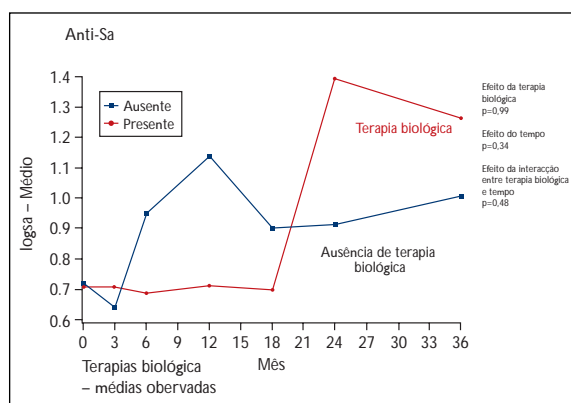


Figura 3. Médias do logaritmos de anti-Sa por grupo (terapia biológica versus ausência de terapia biológica) ao longo do tempo

acompanhamento.

No caso de FR IgG e FR IgM, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,32$ para FR IgG e $p = 0,70$ para FR IgM), evidenciando que as mudanças do log de FR IgG ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,55$ para FR IgG e $p = 0,30$ para FR IgM), mostrando que os valores médios do log de FR IgG não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,40$ para FR IgG e $p = 0,82$ para FR IgM), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, em ambos os grupos. A comparação entre médias do log de FR IgG e FR IgM por grupo ao longo do tempo mostrou que os grupos não diferiram entre si quanto às médias do log, ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

Para CCP2, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,63$), evidenciando que as mudanças do log de CCP2 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. No entanto, o efeito do grupo foi significativo ($p = 0,03$), mostrando que os valores médios do log de CCP2 diferiram entre os grupos. Os valores médios do log de CCP2 para o grupo «terapia biológica» tenderam a ser superiores ao do grupo que não necessitou de biológicos, e essa superioridade tendeu a ser constante ao longo do tempo. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,24$) mostrando que os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo. A comparação entre médias do log de CCP2 por grupo ao longo do tempo mostrou que, a menos dos tempos inicial e

final que foram marginalmente significativos ($p = 0,05$ na avaliação basal e aos 36 meses), nos outros tempos, os grupos diferiram entre si quanto às médias do log de CCP2 ($p < 0,05$ para todos os demais tempos). Portanto, os dois grupos apresentaram comportamentos parecidos ao longo do tempo, no entanto, os níveis médios do log de CCP2 para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios do log de CCP2 do grupo que não fez uso desse tipo de medicação.

No caso de CCP3 e CCP3.1, verificamos que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,35$ para CCP3 e $p = 0,46$ para CCP3.1), evidenciando que as mudanças do log de CCP3 e CCP3.1 ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,14$ para CCP3 e $p = 0,13$ para CCP3.1), mostrando que os valores médios do log de CCP3 não diferiram entre os grupos. O efeito do tempo não foi significativo ($p = 0,32$ para CCP3 e $p = 0,40$ para CCP3.1), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. A comparação entre médias do log de CCP3 e CCP3.1 por grupo ao longo do tempo demonstrou que os valores médios não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ($p > 0,05$ para todos os tempos analisados).

Quanto ao anti-Sa, verificou-se que a interação entre tempo e grupo não foi significativa ($p = 0,48$), evidenciando que as mudanças do log de anti-Sa ao longo do tempo foram as mesmas entre os 2 grupos. Além disso, o efeito do grupo não foi significativo ($p = 0,99$), mostrando que os valores médios do log de anti-Sa não diferiram entre os 2 grupos. O efeito do tempo também não foi significativo ($p = 0,34$), ou seja, os valores médios tenderam a permanecer constantes ao longo do tempo, nos 2 grupos. Na comparação entre médias do log de Sa por grupo ao longo do tempo em todos os tempos, os grupos não diferem entre si quanto às médias do log de anti-Sa ($p > 0,05$ para todos os tempos avaliados). Portanto, pela análise de regressão de efeitos mistos, não houve diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica quanto às médias de anti-Sa, na coorte estudada, ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Discussão

Não há, até o momento, evidência clara de que o

Tabela III. Significância dos efeitos de tempo, de grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) e da interação grupo *versus* tempo para as mudanças do log dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-As ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anticorpo | Efeito | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|-----------|----------------------------|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | Terapia biológica | 1 | 39 | 4,12 | 0,04 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,65 | 0,13 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,89 | 0,08 |
| FR IgG | Terapia biológica | 1 | 39 | 0,36 | 0,55 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,04 | 0,40 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,17 | 0,32 |
| FR IgM | Terapia biológica | 1 | 39 | 1,10 | 0,30 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 0,48 | 0,82 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,63 | 0,70 |
| CCP2 | Terapia biológica | 1 | 39 | 4,55 | 0,03 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,32 | 0,24 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,72 | 0,63 |
| CCP3 | Terapia biológica | 1 | 39 | 2,20 | 0,14 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,17 | 0,32 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 1,12 | 0,63 |
| CCP3.1 | Terapia biológica | 1 | 39 | 2,38 | 0,13 |
| | Tempo (meses) | 6 | 229 | 1,03 | 0,40 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 229 | 0,95 | 0,46 |
| Anti-Sa | Terapia biológica | 1 | 39 | 0,00 | 0,99 |
| | Tempo (meses) | 6 | 230 | 1,13 | 0,34 |
| | Terapia biológica vs tempo | 6 | 230 | 0,91 | 0,48 |

Teste de efeitos fixos tipo III

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

benefício do uso das drogas modificadoras da resposta biológica supere seus altos custos e riscos potenciais em pacientes com AR inicial. O uso otimizado de terapia biológica exclusivamente para pacientes mais graves ou mais propensos a responderem a esse tratamento mudaria substancialmente a balança do risco-benefício.

Encontrar fatores preditores da necessidade de terapia biológica na fase inicial da evolução da AR permitiria um tratamento muito precoce com drogas biológicas, o que poderia trazer imensos benefícios em termos da evolução da doença³.

Diversos marcadores têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente e dano estrutural na AR inicial, assim como de resposta à terapia biológica, incluindo o FR.

Bruns et al⁴ demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de FR IgM decresceram de maneira significativa durante tratamento com infliximabe, embora a necessidade de uso ou a resposta à terapia biológica não tenha apresentado correlação com o valor basal ou a flutuação dos títulos de FR.

Diversos autores publicaram sobre o comporta-

Tabela IV. Comparação entre médias dos logaritmos dos diferentes isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-As por grupo (ausência de terapia biológica *versus* terapia biológica) ao longo do tempo, em pacientes com diagnóstico de AR inicial em acompanhamento por 3 anos

| Anticorpo | Efeito | Mês | Num GL | Den GL | Valor F | p valor |
|-----------|-------------------|-----|--------|--------|---------|---------|
| FR IgA | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 2,12 | 0,14 |
| | | 3 | 1 | 229 | 3,59 | 0,05 |
| | | 6 | 1 | 229 | 3,05 | 0,08 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,51 | 0,21 |
| | | 18 | 1 | 229 | 5,38 | 0,02 |
| | | 24 | 1 | 229 | 6,69 | 0,01 |
| | | 36 | 1 | 229 | 4,47 | 0,03 |
| FR IgG | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 0,27 | 0,60 |
| | | 3 | 1 | 229 | 0,29 | 0,58 |
| | | 6 | 1 | 229 | 0,18 | 0,66 |
| | | 12 | 1 | 229 | 0,00 | 0,96 |
| | | 18 | 1 | 229 | 0,72 | 0,39 |
| | | 24 | 1 | 229 | 0,62 | 0,43 |
| | | 36 | 1 | 229 | 0,67 | 0,41 |
| FR IgM | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 0,58 | 0,44 |
| | | 3 | 1 | 229 | 0,71 | 0,40 |
| | | 6 | 1 | 229 | 0,51 | 0,47 |
| | | 12 | 1 | 229 | 0,56 | 0,45 |
| | | 18 | 1 | 229 | 1,87 | 0,17 |
| | | 24 | 1 | 229 | 1,88 | 0,17 |
| | | 36 | 1 | 229 | 1,34 | 0,24 |
| CCP2 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 3,58 | 0,05 |
| | | 3 | 1 | 229 | 3,91 | 0,04 |
| | | 6 | 1 | 229 | 5,84 | 0,01 |
| | | 12 | 1 | 229 | 3,90 | 0,04 |
| | | 18 | 1 | 229 | 5,04 | 0,02 |
| | | 24 | 1 | 229 | 4,07 | 0,04 |
| | | 36 | 1 | 229 | 3,69 | 0,05 |
| CCP3 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 1,74 | 0,18 |
| | | 3 | 1 | 229 | 1,65 | 0,20 |
| | | 6 | 1 | 229 | 2,75 | 0,09 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,27 | 0,26 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,57 | 0,11 |
| | | 24 | 1 | 229 | 2,99 | 0,08 |
| | | 36 | 1 | 229 | 1,93 | 0,16 |
| CCP3.1 | Terapia biológica | 0 | 1 | 229 | 2,07 | 0,15 |
| | | 3 | 1 | 229 | 1,72 | 0,19 |
| | | 6 | 1 | 229 | 2,60 | 0,10 |
| | | 12 | 1 | 229 | 1,25 | 0,26 |
| | | 18 | 1 | 229 | 2,62 | 0,10 |
| | | 24 | 1 | 229 | 3,39 | 0,06 |
| | | 36 | 1 | 229 | 2,41 | 0,12 |
| Anti-Sa | Terapia biológica | 0 | 1 | 230 | 0,00 | 0,98 |
| | | 3 | 1 | 230 | 0,01 | 0,91 |
| | | 6 | 1 | 230 | 0,13 | 0,72 |
| | | 12 | 1 | 230 | 0,34 | 0,55 |
| | | 18 | 1 | 230 | 0,07 | 0,78 |
| | | 24 | 1 | 230 | 0,47 | 0,49 |
| | | 36 | 1 | 230 | 0,12 | 0,72 |

Teste *effect slices*

Num GL: número de graus de liberdade do numerador

Den GL: Número de graus de liberdade do denominador

mento do FR como preditor de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida⁵⁻⁷, mas não há informações prévias ao nosso estudo sobre os diferentes isotipos de FR como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para qualquer um dos 3 isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM) na avaliação inicial não foi fator de risco para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica.

No entanto, a avaliação dos títulos de FR ao longo do tempo, em nossa coorte, mostrou que os níveis médios de FR IgA para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de FR IgA do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi observada uma flutuação nos títulos de FR IgA ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem terapia biológica).

Os títulos de FR IgM e FR IgG, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

A análise dos nossos dados sugere que medidas seriadas de FR IgA sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

As mudanças dos títulos de FR durante o seguimento (também observadas em correlação com a ocorrência de erosões radiográficas, como discutido anteriormente, têm um significado ainda incerto. É possível que o aumento dos títulos de FR IgA durante os 3 anos de seguimento, observado apenas nos pacientes que apresentaram erosões radiográficas e/ou evoluíram para terapia biológica, seja um marcador de mau prognóstico em uma população com evolução grave.

O comportamento do FR IgA foi distinto dos demais sorotipos, incluindo o FR IgM, que se correlacionou em nossa coorte à ocorrência de erosões radiográficas, mas não à necessidade de terapia biológica, o que pode ter possíveis implicações na fisiopatogenia e na avaliação prognóstica da doença.

Conforme aventado para a evolução radiográfica, é possível que a correlação entre os títulos dos sorotipos de FR e parâmetros de atividade da doença, como o DAS 28, permita estabelecer se houve associação entre os títulos de FR e a atividade da doença, e se teriam sido ambos (sorotipos de FR e

atividade da doença), de forma independente ou não, determinantes da necessidade de terapia biológica.

Os anticorpos anti-CCP também têm sido estudados como potenciais preditores de doença persistente, assim como marcadores de potencial resposta à terapia biológica em pacientes com AR.

Bruns et al⁴ demonstraram, em população com AR estabelecida, que os títulos de anti-CCP (CCP2) não sofreram alteração significativa durante o tratamento com infliximabe. Segundo esses autores, os anticorpos anti-CCP não apresentaram correlação com a resposta à terapia biológica.

Assim como no caso do FR, diversos estudos avaliaram os anticorpos anti-CCP como possíveis preditores de resposta à terapia modificadora da resposta biológica em pacientes com AR estabelecida⁵⁻⁹, e a maioria dos autores sugere que os níveis de anti-CCP se mantêm estáveis, não sofrendo decréscimo em decorrência do tratamento com drogas biológicas.

Não há informações prévias ao nosso estudo sobre os anticorpos anti-CCP (incluindo CCP3 e CCP3.1) como possíveis preditores de necessidade de terapia biológica na AR inicial.

Em nossa coorte, a positividade para anti-CCP por qualquer uma das 3 técnicas, na avaliação inicial, não foi fator de risco para necessidade de terapia biológica na população avaliada. Quanto à avaliação dos títulos de anti-CCP ao longo do tempo, os níveis médios de anti-CCP (CCP2) para o grupo que necessitou de terapia biológica foram estatisticamente superiores aos níveis médios de anti-CCP do grupo que não necessitou dessa terapia durante o acompanhamento. Foi observada uma flutuação nos títulos de CCP ao longo do tempo, mas esse comportamento foi semelhante para os 2 grupos (com e sem terapia biológica). Os títulos de anti-CCP pelas técnicas CCP3 e CCP3.1, bem como sua variação ao longo dos 3 anos de seguimento, foram semelhantes para os pacientes que necessitaram ou não de terapia biológica.

Os nossos dados sugerem que medidas seriadas de CCP2 sejam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica em pacientes com AR inicial do que a avaliação isolada desse marcador no momento do diagnóstico.

O comportamento distinto de CCP2 em relação a CCP3 e CCP3.1 precisa ser confirmado por outros estudos, com maior número de indivíduos e tempo de acompanhamento, uma vez que o total de pacientes submetidos à terapia biológica em nos-

sa coorte foi restrito.

Innala et al¹⁰ e Menard¹¹⁻¹² publicaram que os títulos de anti-Sa variam de acordo com a atividade da doença e em resposta ao tratamento. Não há informação prévia sobre os anticorpos anti-Sa como possíveis determinantes de necessidade de terapia biológica na AR inicial ou estabelecida.

Em nosso estudo, a positividade para anti-Sa, na avaliação inicial, não foi fator de risco para a necessidade de terapia biológica. Da mesma forma, a avaliação seriada dos títulos de anti-Sa demonstrou não haver diferença entre os pacientes que necessitaram ou não de biológicos ao longo dos 3 anos de acompanhamento.

Conforme discutido anteriormente, esse resultado pode ser decorrente de características intrínsecas dos anticorpos anti-Sa em nossa população, ou das limitações da casuística avaliada.

Conclusões

Os resultados desse trabalho nos permitem concluir que a positividade para qualquer um dos três isotipos de FR (FR IgA, FR IgG e FR IgM), anti-CCP (CCP2, CCP3 e CCP3.1) e anti-Sa na avaliação inicial não foi fator preditor para necessidade de terapia modificadora da resposta biológica. No entanto, a avaliação longo do tempo mostrou que os níveis médios de FR IgA e anti-CCP2 foram mais elevados para o grupo que necessitou de terapia biológica. Medidas seriadas de FR IgA e CCP2 seriam mais úteis para a predição da necessidade de terapia biológica do que a avaliação isolada desses marcadores no momento do diagnóstico.

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

Correspondência para

Licia Maria Henrique da Mota

SHLS 716/916 Bloco E salas 501-502

Centro Médico de Brasília, Asa Sul, CEP: 71660020

Brasília-DF-Brasil

Tel/Fax: (61) 32451966

E-mail: licia@unb.br; liciamhota@yahoo.com.br

Referências

1. Drug management of early rheumatoid arthritis – 2008. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2009;23:93-102.
2. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ 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: 592-603.
3. Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis. Biological therapy in early arthritis-overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 211.
4. Bruns A, Nicaise-Roland , Hayem G et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009; 29: 1-6.
5. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DM, The BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNFalpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006; 45: 1558-1565.
6. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3776-3782.
7. Vis M, Bos WH, Wolbink G et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 425-428.
8. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 299-302.
9. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatology International* 2005; 26: 58-62.
10. 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: 1002-1008.
11. Menard HA. Effects of RA treatments on citrullinated immune systems in vitro and in vivo. 28th European Workshop on Rheumatology Research, March 1, 2008, Toulouse, France.
12. Ménard A. Anti-cyclic citrullinated peptide in preclinical rheumatoid arthritis. Food for thought (Editorial). *J Rheumatol* 2009; 36: 4.