



ELSEVIER

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIAwww.reumatologia.com.brSOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Artigo original

O anti-CCP não é um marcador de gravidade da artrite reumatoide estabelecida: um estudo de ressonância magnética[☆]Lílian Santuza Santos Porto^{a,b,*}, Wilson Campos Tavares Júnior^{c,d},
Dário Alves da Silva Costa^{e,f}, Cristina Costa Duarte Lanna^g e Adriana Maria Kakehasi^g^a Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil^b Programa de Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil^c Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil^d Programa de Cirurgia e Oftalmologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil^e Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil^f Programa de Saúde Pública, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil^g Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de fevereiro de 2015

Aceito em 17 de julho de 2015

On-line em xxx

Palavras-chave:

Anti-CCP

Atividade de doença

Capacidade funcional

Dano estrutural

RESUMO

Introdução: A presença do anti-CCP constitui importante ferramenta prognóstica da artrite reumatoide (AR), mas ainda se investiga sua relação com a atividade da doença e a capacidade funcional.**Objetivos:** Estudar a relação do anti-CCP com os índices de atividade da doença, de capacidade funcional e de dano estrutural, por meio de radiografia convencional (RC) e de ressonância magnética (RM), em AR estabelecida.**Métodos:** Estudo transversal com pacientes com AR, com um a 10 anos de doença. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica com pesquisa do anti-CCP. A atividade de doença foi avaliada por meio do Clinical Disease Activity Index (CDAI) e a capacidade funcional por meio do Health Assessment Questionnaire (HAQ). A análise da RC foi feita pelo índice de Sharp van der Heijde (SmvH) e da RM pelo Sistema de Pontuação de Imagem por Ressonância Magnética na Artrite Reumatoide (RAMRIS, Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring).[☆] Estudo conduzido no Ambulatório de Artrite Reumatoide, Serviço de Reumatologia, Santa Casa de Belo Horizonte, e no Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: Lilianssporto@gmail.com (L.S.S. Porto).<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.009>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Resultados: Foram avaliados 56 pacientes, com mediana (IIq) de 55 (47,5-60,0) anos, 50 (89,3%) do sexo feminino e 37 (66,1%) anti-CCP positivos. As medianas (IIq) do CDAI, do HAQ, de SmvH e do RAMRIS foram de 14,75 (5,42-24,97), 1,06 (0,28-1,75), 2 (0-8) e 15 (7-35), respectivamente. Não houve associação do anti-CCP com o CDAI, com o HAQ e com os escores SmvH e RAMRIS.

Conclusão: Nossos resultados não estabeleceram a associação do anti-CCP com a gravidade da doença. Até o momento, não podemos corroborar o anti-CCP como uma ferramenta prognóstica em AR estabelecida.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study

A B S T R A C T

Keywords:

Anti-CCP

Disease activity

Functional capacity

Structural damage

Introduction: The presence of anti-CCP is an important prognostic tool of rheumatoid arthritis (RA). But research is still ongoing on its relationship with disease activity and functional capacity.

Objectives: To study the relationship between anti-CCP and disease activity, functional capacity and structural damage indexes, by means of conventional radiography (CR) and magnetic resonance imaging (MRI), in cases of established RA.

Methods: Cross-sectional study with RA patients with 1-10 years of disease duration. Participants underwent clinical evaluation with anti-CCP. Disease activity was assessed using the Clinical Disease Activity Index (CDAI), and functional capacity through the Health Assessment Questionnaire (HAQ). CR analysis was carried out by the Sharp van der Heijde index (SvdH), and MRI analysis by RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Image Scoring).

Results: We evaluated 56 patients, with a median (IqR) age of 55 (47.5-60.0) years; 50 (89.3%) participants were female and 37 (66.1%) were positive for anti-CCP. Medians (IqR) of CDAI, HAQ, SvdH and RAMRIS were 14.75 (5.42-24.97) 1.06 (0.28-1.75), 2 (0-8) and 15 (7-35), respectively. There was no association between anti-CCP and CDAI, HAQ and SvdH and RAMRIS scores.

Conclusion: Our results have not established an association of anti-CCP with the severity of disease. To date, we cannot corroborate anti-CCP as a prognostic tool in patients with established RA.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A progressão da artrite reumatoide (AR) traz consigo um potencial evolutivo para diferentes graus de dano articular e de incapacidade funcional. Dessa forma, especial atenção deve ser dirigida à identificação de parâmetros indicadores de mau prognóstico, pois a definição do nível da intensidade terapêutica, idealmente, deveria ser baseada em fatores preditivos confiáveis de gravidade. Já se sabe que algumas características, quando presentes, se associam a uma pior evolução da doença, tais como, a presença do fator reumatoide em títulos elevados, do tabagismo e do HLA-DRB1*.^{1,2}

Em relação ao papel prognóstico do anti-CCP, embora muitos trabalhos sugiram que esses anticorpos estejam associados a doença mais grave e erosiva,³⁻²² principalmente, em AR inicial, ainda não está clara a sua associação com a atividade de doença e com a capacidade funcional.^{9,19-21,23-30} Ressalta-se ainda a heterogeneidade metodológica dos

trabalhos que analisaram a associação do anti-CCP com o dano estrutural. Embora a maioria tenha feito uso da radiografia convencional (RC) como meio de avaliação, foram usados diferentes sistemas de escore radiográfico. Adicionalmente, apenas um estudo fez uso também da ultrassonografia (US), em um pequeno subgrupo de pacientes.⁶ Faltam ainda estudos que tenham empregado a ressonância magnética (RM) com essa finalidade.

O presente estudo teve como objetivo investigar a associação da presença do anti-CCP com a gravidade da doença, avaliada por meio da atividade da doença, da capacidade funcional e do dano estrutural medido por meio da RC e da RM.

Pacientes e métodos

Trata-se de estudo transversal do qual participaram pacientes atendidos ambulatorialmente. Todos os participantes tinham

diagnóstico de AR estabelecida segundo critérios ACR 1987 (do inglês American College of Rheumatology)³¹ ou da Academia Americana de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo de 2010 (ACR/Eular 2010, do inglês American College of Rheumatology/The European League Against Rheumatism),³² com 18 ou mais anos de idade e com tempo de doença entre um e 10 anos.

Devido à possibilidade de realização de RM, foram excluídos do estudo os pacientes com clearance de creatinina menor do que 60 ml/min/1,73m², os portadores de próteses metálicas, aqueles com impossibilidade de acesso a mesa de exame e as gestantes. Também não fizeram parte do estudo os pacientes com passado de procedimento cirúrgico e/ou fratura em mãos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e, após a ciência, esclarecimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes que aceitaram participar do estudo foram submetidos a avaliação clínica, com preenchimento de questionário específico, com dados demográficos e clínicos (tempo de doença, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, história de tabagismo, positividade para o fator reumatoide, presença de manifestações extra-articulares, tratamento, CDAI³³ e HAQ, validado para o português³⁴). Foi coletada amostra de sangue para pesquisa do anti-CCP com os métodos de segunda geração: teste de fluorezimaimunoensaio EliA CCP® (Pharmacia Diagnostics, Germany) e ensaio quimioluminescente de micropartículas Architect anti-CCP (Abbott Laboratories, USA). Os pacientes foram então divididos em dois grupos, segundo a positividade do teste, de acordo com o valor de referência do kit usado (maior do que 10 U/ml para o fluorezimaimunoensaio e maior do que 5 U/ml para a quimioluminescência).

A avaliação radiográfica foi feita por meio de RC de mãos e punhos, em incidência posteroanterior. Foram aceitas as radiografias feitas com diferença de tempo de até três meses, antes ou depois, da coleta dos dados. Para a análise, foi usado o método de SmvH,³⁵ somente de mãos e punhos.²¹

Um subgrupo de 35 pacientes foi encaminhado para a RM, em até quatro semanas após a entrevista, no aparelho GE 1,5 tesla Signa HDxT (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Para a análise das ressonâncias, foi seguido o protocolo do RAMRIS,³⁶ para punho e metacarpofalangeanas, do grupo de Medidas de Desfechos em Ensaio Clínico em Artrite Reumatoide (Omeract, do inglês, Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials). Os exames foram feitos na mão dominante, nas sequências coronal (T1 e T2 com supressão de gordura), axial (T1 antes e após o uso do contraste gadolínio endovenoso) e axial e coronal (T1 com saturação de gordura).

A análise das ressonâncias e das radiografias foi feita por um único radiologista, que desconhecia a condição clínica do paciente. Foi calculada a concordância intraobservador para o escore de SmvH e o coeficiente de correlação intraclassa calculado foi de 0,958. Não foi possível o cálculo do coeficiente intraclassa do RAMRIS, pois para isso é necessário o cálculo do componente de variação, o qual resultou em um valor negativo. Sendo assim, optou-se pelo cálculo do coeficiente de Spearman e foi encontrado valor de 0,96.

O armazenamento dos dados e todas as análises estatísticas foram feitas com o *software* IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 19). Para as variáveis

categoricas, foram apresentadas as distribuições de frequência e para as variáveis contínuas, as medidas de síntese numérica. A associação entre as variáveis categoricas foi analisada com o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis sem distribuição normal a análise foi feita com o teste não paramétrico U de Mann-Whitney. Para se verificar a associação entre duas variáveis contínuas não normais foi usado o teste não paramétrico de Spearman. Considerou-se um nível de significância de 5%.

Resultados

De agosto de 2011 a agosto de 2013 foram avaliados 56 pacientes com diagnóstico de AR estabelecida. A *tabela 1* resume o perfil demográfico, clínico, funcional e de imagem dos pacientes estudados.

A análise univariada da associação das características demográficas e clínicas com a presença do anti-CCP mostrou que esse anticorpo se associou significativamente com o FR (OR de 6,6 com IC 95% de 1,9-22,9 e $p < 0,01$) e com o tabagismo (OR de 7,8 com IC 95% de 1,9-31,6 e $p < 0,01$).

A análise univariada da associação do anti-CCP com o CDAI, o HAQ, o SmvH e o RAMRIS está apresentada na *tabela 2*. Em relação à atividade de doença, o valor da mediana do CDAI foi maior no grupo dos pacientes com o anti-CCP positivo, mas a relação não foi significativa ($p = 0,06$). Por outro lado, ter o anti-CCP negativo não se associou com a ocorrência de remissão ou estado de baixa atividade de doença (OR:2,9 com IC 95% de 0,9-9 e $p = 0,09$). Os escores HAQ, SmvH (total, erosão e redução de espaço) e RAMRIS (total, erosão, edema ósseo e sinovite) não apresentaram associação com a presença do anti-CCP.

Na procura de um modelo multivariado que explicasse a variável anti-CCP, foi ajustado um modelo de regressão logística. Todas as variáveis que se correlacionaram com o anti-CCP com um valor $p < 0,20$ (sexo, tempo de diagnóstico, tabagismo, fator reumatoide, manifestações extra-articulares, nódulos reumatoides, acometimento pulmonar, CDAI e HAQ) foram usadas no ajuste do modelo inicial. No modelo final, o anti-CCP se relacionou apenas com o tabagismo e o fator reumatoide ($p < 0,05$). O modelo indicou que quem fuma ou já fumou tem 5,3 vezes mais chances de apresentar o anti-CCP positivo (IC 95% 1,2-22,9) e quem tem o FR positivo tem 4,4 vezes mais chances de apresentar o anti-CCP positivo (IC 95% 1,2-16,6). O modelo de regressão logística está apresentado na *tabela 3*.

Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman entre o CDAI e os índices de imagem (SmvH e RAMRIS) e não foi encontrada a associação entre eles. Dos 35 pacientes que fizeram a RM, 13 pacientes estavam em remissão ou em baixa atividade de doença (CDAI ≤ 10). Desses, 12 (92,3%) apresentavam edema e 12 (92,3%) sinovite e apenas dois apresentavam sinovite maior do que 5 mm (16,6%). A mediana (IIq) do índice total do RAMRIS foi de 21 (1,5-34,0), do índice de erosão foi de 9 (3,5-15,1), do índice de edema foi de 6 (3,5-12,5) e do índice de sinovite foi de 3 (2,1-5,7). Entre os 22 (95,6%) pacientes que se encontravam em moderada a alta atividade, 21 (95,6%) apresentavam edema e 21 sinovite. A mediana (IIq) do índice total do RAMRIS foi de 13 (6-31), do índice de erosão foi de 5 (1-17), do índice de edema foi de 5 (2-14) e do índice de

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados

Variáveis	Medidas
Idade: Mediana (IIq)	55 (47,5-60,0)
Sexo feminino: n (%)	50 (89,3)
Tempo de doença em anos: Mediana (IIq)	6 (3-9)
Tempo entre doença e diagnóstico em anos: Mediana (IIq)	0 (0-1)
Fator reumatoide positivo: n (%)	31 (55,4)
Anti-CCP positivo: n (%)	37 (66,1)
Fuma ou já fumou: n (%)	25 (44,6)
Presença de nódulos reumatoides: n (%)	8 (14,3)
Presença de acometimento pulmonar: n (%)	6 (10,7)
Presença de síndrome de Sjögren: n (%)	2 (3,6)
Pacientes em uso de corticoides: n (%)	49 (87,5)
Pacientes em uso de DMARDs sintéticos: n (%)	43 (76,8)
Metotrexate: n (%)	15 (26,8)
Leflunomida: n (%)	5 (8,9)
Hidroxicloroquina: n (%)	3 (5,4)
Metotrexate/leflunomida: n (%)	9 (16,1)
Metotrexate/hidroxicloroquina: n (%)	9 (16,1)
Metotrexate/hidroxicloroquina/sulfasalazina: n (%)	1 (1,8)
Ciclosporina: n (%)	1 (1,8)
Pacientes em uso de DMARDs biológicos: n (%)	11 (19,6)
Adalimumabe: n (%)	4 (7,1)
Etanercept: n (%)	2 (3,6)
Infliximabe: n (%)	3 (5,4)
Tocilizumabe: n (%)	2 (3,6)
Pacientes sem DMARDs: n (%)	2 (3,6)
CDAI: Mediana (IIq)	14,7 (5,4-25,0)
Remissão ($\leq 2,8$): n (%)	8 (14,3)
Remissão e baixa atividade (≤ 10): n (%)	23 (41)
Moderada atividade ($>10 \leq 22$): n (%)	17 (30,4)
Alta atividade (> 22): n (%)	16 (28,6)
HAQ: Mediana (IIq)	1,06 (0,28-1,75)
Normal (= 0): n (%)	9 (16,1)
Dificuldade leve a moderada ($> 0 \leq 1$): n (%)	19 (33,9)
Dificuldade moderada a intensa ($> 1 \leq 2$): n (%)	18 (32,1)
Dificuldade intensa a muito intensa ($> 2 \leq 3$): n (%)	10 (17,9)
Sharp van der Heijde ^a	
Total: Mediana (IIq)	2 (0-8)
Erosão: Mediana (IIq)	1 (0-6)
Redução de espaço: Mediana (IIq)	1 (0-5,5)
RAMRIS ^b	
Total: Mediana (IIq)	15 (7-35)
Erosão: Mediana (IIq)	8 (1-19)
Edema ósseo: Mediana (IIq)	6 (2-14)
Sinovite: Mediana (IIq)	4 (2-6)

n, número de pacientes com artrite reumatoide; IIq, intervalo interquartil; anti-CCP, anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; CDAI, índice clínico de atividade de doença; HAQ, questionário de avaliação de saúde; RAMRIS, Sistema de pontuação de imagem por ressonância magnética na artrite reumatoide; DMARDs, Disease modifying antirheumatic drugs

^a 55 pacientes fizeram RC.

^b 35 pacientes fizeram RM.

sinovite foi de 3,5 (2-6). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que estavam em remissão e em baixa atividade de doença e aqueles que estavam em moderada e alta atividade de doença, em relação com todos os índices do RAMRIS.

Discussão

O presente estudo analisou características do perfil demográfico, clínico, funcional e de imagem de brasileiros com AR estabelecida, a fim de se conhecer a relação do anti-CCP com a gravidade da doença.

Na população em estudo a frequência de positividade para o anti-CCP foi de 66,1%, semelhante à encontrada por Silva et al.¹⁸ em pacientes brasileiros com AR estabelecida. A positividade para o FR foi de 55,4%. Essa baixa prevalência pode ser explicada pela flutuação dos níveis do anticorpo durante o curso da doença em resposta ao tratamento¹⁹ ou pelo desenho do estudo, no qual a informação sobre a positividade do FR se baseou nos dados de registro médico. Sabe-se que os testes de anti-CCP e de FR são correlatos. Estudos já mostraram que a maioria dos pacientes com AR que têm o FR positivo é também anti-CCP positivo.^{3,19} Assim, nosso estudo está de acordo com a literatura.

O tabagismo é o principal processo ambiental relacionado a AR, principalmente nos pacientes positivos para o HLA-DRB1. A citrulinação é induzida por substâncias do tabaco, o potencial mecanismo fisiopatológico desse processo.³⁷ O presente estudo mostrou importante associação do tabagismo com a positividade do anti-CCP. Esse resultado está de acordo com o encontrado por Pedersen et al.,^{38,39} que avaliaram vários riscos ambientais relacionados ao anti-CCP e ao HLA-DRB1, e por Goeldner et al.,⁴⁰ que estudaram a associação do tabagismo com o anti-CCP em pacientes brasileiros com AR estabelecida.

A avaliação da atividade de doença no nosso trabalho foi feita pelo CDAI, que apresenta uma boa correlação com os demais índices de avaliação.^{29,33,41} Nossos resultados mostraram que os pacientes anti-CCP positivos apresentaram valor de mediana do CDAI maior do que os anti-CCP negativos, porém com significância estatística limiar ($p=0,06$). Nossos resultados estão de acordo com Choe et al.,²⁹ que avaliaram a associação dos níveis do anti-CCP com os índices de atividade DAS28, SDAI e CDAI, em pacientes com AR estabelecida e não encontraram associação significativa.

Uma vez que o estado de remissão ou a baixa atividade de doença é o principal alvo terapêutico,⁴² optou-se também pela análise da associação do anti-CCP com a ocorrência de remissão e baixa atividade de doença. Nossos resultados mostraram que ter o anti-CCP negativo não se associou com a ocorrência de remissão e baixa atividade de doença ($p=0,08$). Mota et al.,³⁰ que avaliaram pacientes brasileiros com AR inicial, não encontraram relação entre negatividade para anti-CCP e remissão pelo o DAS28.

Em estudos prospectivos em AR inicial, Kastbom et al.²⁴ e Rönnelid et al.¹⁰ encontraram associação do anti-CCP com os níveis de VHS, de PCR e com o DAS28. Por outro lado, Nell et al.,⁹ apesar de terem encontrado pior resposta ao tratamento no DAS28 em pacientes soropositivos, após cinco e 10 anos de acompanhamento, mostraram que esse resultado

Tabela 2 – Associação do anti-CCP com os índices de atividade de doença, de capacidade funcional e dano estrutural

Variáveis	Anti-CCP		Valor p OR (IC 95%)
	Negativo	Positivo	
CDAI, mediana (Iq)	7,5 (4,2-21,4)	16,2 (5,7-31,4)	p = 0,06 ^a
CDAI			
Remissão e baixa atividade de doença, n (%)	11 (47,8)	12 (52,2)	p = 0,09 ^b
Moderada e alta atividade de doença, n (%)	8 (24,2)	25 (75,8)	OR = 2,7 (0,9-9,0)
HAQ, mediana (Iq)	1 (0,25-1,50)	1,13 (0,31-2,00)	p = 0,49 ^a
Sharp van der Heijde			
Total, mediana (Iq)	1 (0-7)	3,5 (0-8)	p = 0,29 ^a
Erosão, mediana (Iq)	1 (0-4)	2 (0-6,7)	p = 0,31 ^a
Redução de espaço, mediana (Iq)	1 (0-4)	1 (0-2,7)	p = 0,39 ^a
RAMRIS			
Total, mediana (Iq)	14 (8,5-30,5)	23 (6,7-42,0)	p = 0,55 ^a
Erosão, mediana (Iq)	8 (2-15)	10 (1,0-22,2)	p = 0,50 ^a
Edema ósseo, mediana (Iq)	5 (2,0-12,5)	8 (2,7-16,0)	p = 0,37 ^a
Sinovite, mediana (Iq)	3 (1,5-5,5)	4 (3,0-7,2)	p = 0,20 ^a

n, número de pacientes; Anti-CCP, anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; CDAI, índice clínico de atividade de doença; HAQ, questionário de avaliação de saúde; RAMRIS, sistema de pontuação de imagem por ressonância magnética na artrite reumatoide.

^a Teste U de Mann-Witney.

^b Teste do qui-quadrado.

Tabela 3 – Regressão logística multivariada com relação ao anti-CCP

Variáveis	Beta	Erro padrão	OR	IC 95% OR	Valor p
Tabagismo	1,7	0,7	5,3	(1,2-22,9)	0,027
Fator reumatoide	1,5	0,7	4,4	(1,2-16,6)	0,027

não manteve significância estatística. Em AR estabelecida a atividade de doença se relaciona de forma irregular com a positividade para o anti-CCP.^{19,20,23}

Nosso estudo não encontrou associação entre o anti-CCP e o HAQ. A incapacidade funcional em AR inicial, avaliada pelo HAQ, parece não se associar à presença do anti-CCP.^{24,26} O mesmo resultado já foi reportado na AR estabelecida.^{19,23} Shidara et al.,²⁸ ao avaliar a associação do anti-CCP com uma versão japonesa do HAQ, encontraram associação significativa, mas o maior grau de incapacidade funcional decorrente da média de duração de doença de 20 anos traz questionamento sobre associação independente entre o anticorpo e o desfecho funcional da AR. No Brasil, Silva et al.,¹⁸ ao estudar 100 pacientes com AR estabelecida, com média de oito anos de doença, encontraram associação entre o anti-CCP e o HAQ, enquanto Mota et al.,²⁶ que avaliaram 65 pacientes com AR inicial em um estudo transversal, não encontraram tal associação.

A análise radiográfica é considerada um dos métodos mais objetivos de avaliação da gravidade da AR. O método de

SmvH, embora seja o mais detalhado e o de mais difícil execução, é considerado o mais sensível e preciso na detecção de pequenas alterações ao longo do tempo.⁴³ Embora a literatura mostre associação entre a presença do anti-CCP e o dano estrutural medido por meio da RC na AR inicial,³⁻¹⁵ quando se trata de AR estabelecida os resultados não foram tão conclusivos.¹⁵⁻²³ Ressalta-se que a maioria desses estudos usou o Larsen ou o Sharp como método de avaliação radiográfica. Hafström et al.,⁴⁴ em um estudo prospectivo, que analisou o papel do FR e do anti-CCP na progressão radiológica, com o método de SmvH, em pacientes com AR inicial, de acordo com o uso de prednisolona, encontraram que o FR e o anti-CCP só predizem progressão radiográfica naqueles pacientes que não fizeram uso do corticoide. O nosso trabalho também não estabeleceu a associação do anti-CCP com o dano estrutural avaliado pelo SmvH, na AR estabelecida e está de acordo com o estudo de Hafström et al., visto que 87,5% dos nossos pacientes ainda estavam em uso de prednisolona. Por outro lado, Gandjbakhch et al.,⁴⁵ em um estudo prospectivo, ao analisar fatores envolvidos com a progressão

radiográfica (SmvH), em um grupo de pacientes em remissão e baixa atividade de doença, também não encontraram associação significativa entre o anti-CCP e o dano estrutural. O índice de dano estrutural médio da nossa amostra, quando comparado com o de outros estudos em AR estabelecida que usaram o método de SmvH,^{19,21} foi bem mais baixo. Isso sugere que nossa amostra foi formada por pacientes com doença menos grave e erosiva e/ou com boa resposta à intervenção terapêutica.

Do nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro a analisar a associação do anti-CCP com o dano estrutural na AR, medido por meio da RM. Nossos resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa, nos parâmetros avaliados pela RM, entre os pacientes positivos e negativos para o anti-CCP. Os valores do escore RAMRIS para sinovite, edema ósseo e erosão, quando comparados com os de outros estudos,^{46,47} foram menores e evidenciaram, mais uma vez, que nossa amostra foi formada por maioria de indivíduos com doença mais leve e menos erosiva. Ressalta-se que o uso da RM para a monitoração do tratamento com agentes biológicos pode selecionar pacientes em alta atividade de doença.

Pacientes em remissão e baixa atividade de doença podem, a despeito do controle clínico, apresentar sinais de atividade à RM^{48,49} e essas alterações podem determinar progressão radiográfica futura.⁵⁰ Os resultados do presente estudo não indicaram associação entre a atividade da doença e os escores do RAMRIS. Por outro lado, 92,1% dos nossos pacientes que estavam em remissão ou em baixa atividade de doença apresentaram sinais de inflamação (edema e sinovite) à RM, embora somente dois deles (16,6%) tenham apresentado sinovite maior do que 5 mm. Segundo Gandjbakhch et al.,⁴⁵ em pacientes em remissão ou em baixa atividade, somente o índice de sinovite do RAMRIS se associa à progressão radiográfica, com ponto de corte de 5 mm. Dessa forma, acredita-se que 83,4% dos nossos pacientes em remissão e em baixa atividade de doença estejam protegidos. Sugere-se que pacientes em remissão ou em baixa atividade de doença, mas com presença de sinovite maior do que 5 mm à RM, têm o mesmo potencial de evolução radiográfica. É necessário que esses pacientes sejam acompanhados da mesma forma, independentemente da presença do anti-CCP.

Concluindo, na amostra avaliada, os resultados não estabeleceram a associação do anti-CCP com a gravidade da doença. A presença de variáveis de confusão, como o diagnóstico precoce e a adequada resposta à intervenção terapêutica, contribuiu para constituição de um grupo de portadores de doença menos grave e pouco erosiva. Acredita-se que a forma de seleção dos participantes do nosso estudo, no qual foram aceitos somente indivíduos com menos de 10 anos de doença e sem dificuldades para cumprir o protocolo de pesquisa, possa também ter limitado a exposição de todo o universo da AR. Ainda assim, esse resultado permite questionar se o anti-CCP teria menor influência no prognóstico em pacientes com perfil de doença mais favorável. Por outro lado, em decorrência do pequeno número amostral, o presente estudo pode ter falhado na detecção das diferenças mais significativas. Assim sendo, acredita-se que a avaliação de um número maior de indivíduos, possivelmente com distribuição multicêntrica, em estudos com delineamento prospectivo de longo período de

observação e, se possível, com maior controle das variáveis de confusão, poderia contribuir para a resolução definitiva dessa questão. Até o momento, não podemos corroborar a indicação para a pesquisa do anti-CCP como uma ferramenta prognóstica em AR estabelecida.

Financiamento

O laboratório farmacêutico Roche doou os kits de anti-CCP. O instituto de imagens Ecoar doou as ressonâncias magnéticas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Dr. Renato Alvarenga Rezende, pela fundamental contribuição. Ao Dr. Paulo Madureira de Pádua, pelo incentivo e pela contribuição.

REFERÊNCIAS

1. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):199-219.
2. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):114-23.
3. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1831-5.
4. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(5):427-30.
5. Meyer O, Labarre C, Doudados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:120-6.
6. Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D, Turchini S, Boccaccini P, Vanni L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmun.* 2004;37:495-501.
7. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1090-5.
8. Quinn MA, Gough AK, Green MJ, Devlin J, Hensor EM, Greenstein A, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatol.* 2006;45(4):478-80.
9. Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1731-6.

10. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1744–9.
11. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:196–201.
12. Sanmarti R, Gomez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Vinas O, Vazquez I, et al. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol.* 2007;26(7):1111–8.
13. Kaltenhauser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Hantzschel H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2007;46(1):100–4.
14. Hetland ML, Pedersen KS, Junker P, Ostergaard M, Ejbjerg BJ, Jacobsen S, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised Cimestra trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1789–95.
15. Kim HH, Kim J, Park S, Kim S, Kim O, Choe J. Correlation of anti-cyclic citrullinated antibody with hand joint erosion score in rheumatoid arthritis patients. *Korean J Intern Med.* 2010;25:201–6.
16. Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruihof E, Union A, Meheus L. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1587–93.
17. Mewar D, Coote A, Moore DJ, Marinou I, Keyworth J, Dickson MC, et al. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R128.
18. Silva AFM AN, Lima AMS, Lima EF, Correa MI, Carvalho EM. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and severe rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(3):165–73.
19. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(3):281–6.
20. Alexiou I, Germentis A, Ziogas A, Theodoridou K, Sakkas LI. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2007;8:37.
21. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, Odegard S, Haavardsholm EA, Mowinckel P, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):212–7.
22. Nieto-Colonia AM, Santos WS, Keusseyan SP, Caldana W, Fernandes AR, Andrade LE. Antibodies to citrullinated peptides are not associated with the rate of joint destruction in patients with a well-established diagnosis of rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):188–92.
23. Gupta R, Thabrah MM, Aneja R, Kumar A, Varghese T, Chandrasenan PJ. Usefulness of anti-CCP antibodies in rheumatic diseases in Indian patients. *Indian J Med Sci.* 2009;63, 92–100.i.
24. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1085–9.
25. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgün Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem.* 2006;39(10):61–5.
26. Mota LM, Neto LS, Burlingame RW, Ménard HA, Pereira IA, Carvalho JF, et al. Disability and quality-of-life are not influenced by the prevalence of autoantibodies in early rheumatoid arthritis patients – Results of the Brasilia Cohort. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):819–29.
27. Li HH, Song W, Li Y, Liu Y, Bai J, Li X, et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in northern Chinese Han patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4):413–7.
28. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int.* 2012;32:361–6.
29. Choe JY, Bae J, Lee H, Bae SC, Kim SK. Relation of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody with disease activity in rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2013;33:2373–9.
30. Mota LM, Neto LL, Carvalho JF, Pereira IA, Burlingame R, Ménard HA, et al. The presence of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and rheumatoid factor on patients with rheumatoid arthritis (RA) does not interfere with the chance of clinical remission in follow-up of 3 years. *Rheumatol Int.* 2012;32:3807–12.
31. 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(3):315–24.
32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580–8.
33. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796–806.
34. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990;17(6):813–7.
35. Van der Heijde D. How to read radiographics according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26:743–5.
36. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. Omeract rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the Omeract RA-MRI scoring system. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1385–6.
37. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46.
38. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1446–53.

39. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without autoantibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R133.
40. Goeldner I, Skare TL, Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2011;30:975–80.
41. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23 suppl. 39:S100–8.
42. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509.
43. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):1–6.
44. Hafström I, Engreal I-L, Rönnelid J, Boonen A, Van der Heijde D, Svensson B. Rheumatoid factor and anti-CCP do not predict progressive joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with prednisolone: a randomised study. *BMJ Open*. 2014;4:e005246, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005246>.
45. Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Conaghan PG, Ejbjerg B, Folts V, Brown AK, et al. Determining a magnetic resonance imaging inflammatory activity acceptable state without subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: results from a follow up MRI study of 254 patients in clinical remission or low disease activity. *J Rheumatol*. 2014;41:398–406.
46. Conaghan PG, Emery P, Ostergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the go forward trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1968–74.
47. Ostergaard M, Emery P, Conaghan G, Fleischmann R, Hsia EC, Xu Weichun, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):712–22.
48. Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, Foltz HV, Brown AK, Dohn UM, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from a MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol*. 2011;38:2039–44.
49. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3761–73.
50. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;52(10):958–67.