

EFETIVIDADE DOS MARCADORES SOROLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATÓIDE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Maria Fernanda Bandeira da Silva¹, Kaline Oliveira
de Sousa², Maria Taís da Silva Santos³, Ana Yasmin
Gomes de Lima⁴, Luana Fernanda Ferreira
Simplicio⁵

1 Universidade Federal de Campina Grande, fernanda2000bandeira@gmail.com

2 Universidade Federal de Campina Grande, kaline.academico@gmail.com

3 Universidade Federal de Campina Grande, tais0674@gmail.com

4 Universidade Federal de Campina Grande, ana.yasmim@estudante.ufcg.edu.br

5 Centro Universitário Vale do Salgado-UniVS, luanalavras@hotmail.com

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença crônica que causa inflamação nas articulações, desencadeando inchaços, erosão e deformidades nas articulações. Evidencia-se que a artrite reumatoide assume um papel negativo na qualidade de vida dos indivíduos admitidos por esse agravamento. Por isso, é imprescindível a adoção do diagnóstico, visando atenuar o desenvolvimento da doença e prevenindo a incapacidade física. **Objetivo:** Descrever a efetividade dos marcadores sorológicos no diagnóstico da artrite reumatoide. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com carácter descritivo, em que foi realizada buscas nas bases de dados da MEDLINE, LILACS e CUMED, utilizando os descritores “Artrite Reumatoide”, “Biomarcadores” e “Fator Reumatoide”. Assim, foi formulada a seguinte questão norteadora: “Qual a efetividade dos marcadores sorológicos no diagnóstico da artrite reumatoide?”. Os critérios de inclusão foram: artigos completos, nos idiomas português, inglês e espanhol, produzidos entre o período de 2017 a maio de 2021. Enquanto que, os critérios de exclusão foram os artigos incompletos, sem conexão com a temática abordada e que não atendiam a linha temporal exigida. Com base nisso, inicialmente foram encontrados 27.338 resultados sem o uso dos filtros, e posteriormente a adição reduziu-se para 3.343 artigos, e destes foram selecionados apenas 10 artigos na amostra final. **Resultados:** Através do uso dos marcadores sorológicos é possível analisar a associação dos dados demográficos e clínicos que influenciam para o

surgimento da artrite reumatoide. Desta forma, é possível traçar diagnósticos seguros e eficazes para a detecção inicial da doença e assim facilitar o tratamento sem danos ou desconfortos.

Considerações Finais: Os marcadores sorológicos da artrite reumatoide, apresentam grande eficácia no diagnóstico. Ademais, ressalta-se que o principal coadjuvante para a excelência nos resultados é a presença do fator reumatoide, que contribuí diretamente para a averiguação de modificações como a rarefação óssea ou desgastes no metabolismo cartilaginoso.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Biomarcadores; Fator Reumatoide.

Área Temática: Temas Livres

Modalidade: Trabalho completo

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença crônica, caracterizada por causar inflamação nas articulações, sendo responsável por desencadear inchaços, erosão nos ossos e deformidade nas articulações. Desta forma, esse agravo é uma enfermidade autoimune, que apresenta diversas gravidades clínicas, dentre as quais destacam-se o surgimento de rigidez matinal, associada de dores, aumento da temperatura, fadiga, febre e perda de peso (CHENG, Q. *et al.*, 2021).

Com base nisso, evidencia-se que a artrite reumatoide assume um papel negativo na qualidade de vida dos indivíduos admitidos por esse agravo. Por isso, é imprescindível a adoção do diagnóstico, visando atenuar o desenvolvimento da doença, prevenindo a incapacidade física, o agravamento da lesão articular e conseqüentemente a agressão em outros órgãos, como por exemplo, o coração, olhos, músculos, pele, rins e sistema nervoso (NASS, F. R. *et al.*, 2016).

Desta forma, é necessário a utilização de medidas clínicas intervencionistas voltadas para o diagnóstico da artrite reumatoide, dentre eles destaca-se os exames de imagem como a radiografia, tomografias, ultrassonografia e ressonância, que são usados como forma de identificar previamente a presença de alterações articulares e assim traçar estratégias e ações direcionadas ao tratamento especializado para diminuir a gravidade da doença (MYNGBAY, A. *et al.*, 2021).

Todavia, atualmente são empregadas novas técnicas eficientes e seguras para a detecção do fator reumatoide no sangue, esses métodos são denominados marcadores sorológicos, que são responsáveis por traçar a gravidade da inflamação nas articulações, através da análise de anticorpos sanguíneos específicos como o FR-IgM e IgA (VIECCOLI, D. *et al.*, 2016).

Nesse contexto, verifica-se que os marcadores sorológicos produzidos mediante a utilização de anti-peptídeos citrulinados cíclico (anti-CCP) apresentam-se mais eficientes, visto que podem indicar as probabilidades de obtenção da Artrite Reumatoide considerando os aspectos genéticos, e também é capaz de prever o desenvolvimento da doença nas articulações (PENG, S. *et al.*, 2020).

2 MÉTODO

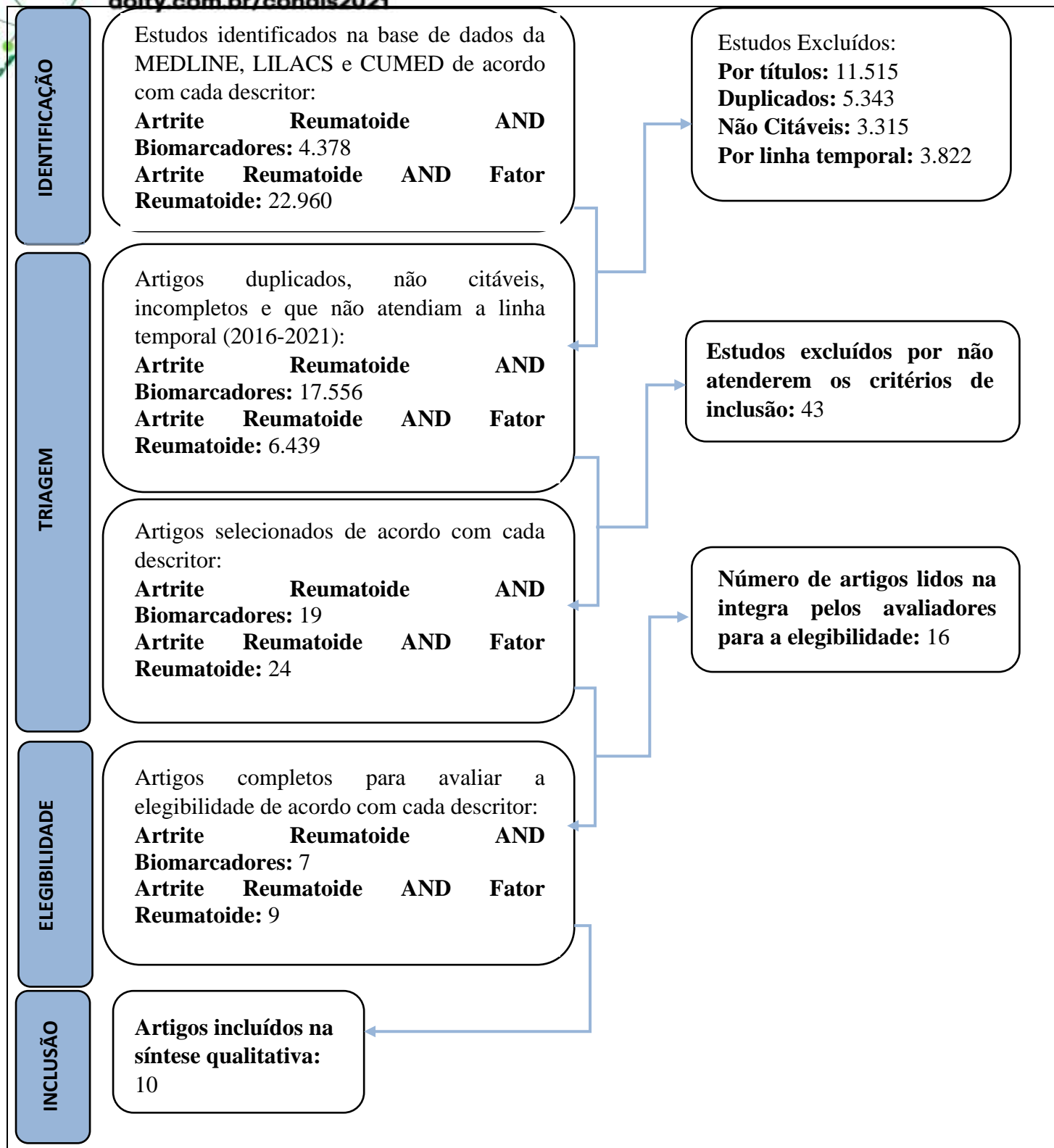
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com carácter descritivo, em que foi realizada buscas nas bases de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o Centro Nacional de Informação de Ciências Médicas de Cuba (CUMED) oriundos da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Artrite Reumatoide, Biomarcadores e Fator Reumatoide, através do entrecruzamento utilizando o operador booleano AND.

Assim, para o direcionamento nas pesquisas, foi formulada a seguinte questão norteadora: “Qual a efetividade dos marcadores sorológicos no diagnóstico da artrite reumatoide?”. Nesse contexto, as buscas foram efetuadas no mês de maio de 2021, e para sua construção foi adotado os seguintes critérios de inclusão: artigos completos, provindos do idioma português, inglês e espanhol, citáveis, disponíveis na íntegra e produzidos entre o período de 2017 a maio de 2021. Enquanto que, os critérios de exclusão empregados foram os artigos incompletos, duplicados, sem conexão com a temática abordada e que não atendiam a linha temporal exigida.

Pode-se destacar ainda, que para a efetivação concreta do desenvolvimento do presente trabalho foi necessário adotar a estruturação baseada em 6 etapas, sendo estas dispostas da seguinte maneira: 1) Definição do tema, 2) Estruturação da pergunta norteadora, 3) Elaboração do critérios inclusivos e exclusivos, 4) Definição das bases de dados para a realização das pesquisas, 5) Seletividade dos artigos e análises dos estudos na etapa da síntese qualitativa, 6) Interpretação dos resultados e Exposição da abordagem da temática.

Ademais, ressalta-se que por se tratar de um estudo baseado na coleta de dados secundários, dispensou-se a submissão e avaliação ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, inicialmente foram encontrados 27.338 resultados sem o uso dos filtros. Enquanto que, posteriormente a adição dos parâmetros o número de estudos reduziu-se para 3.343 artigos, e destes foram selecionados apenas 10 artigos para a amostra na síntese qualitativa final.

1. Fluxograma Metodológico



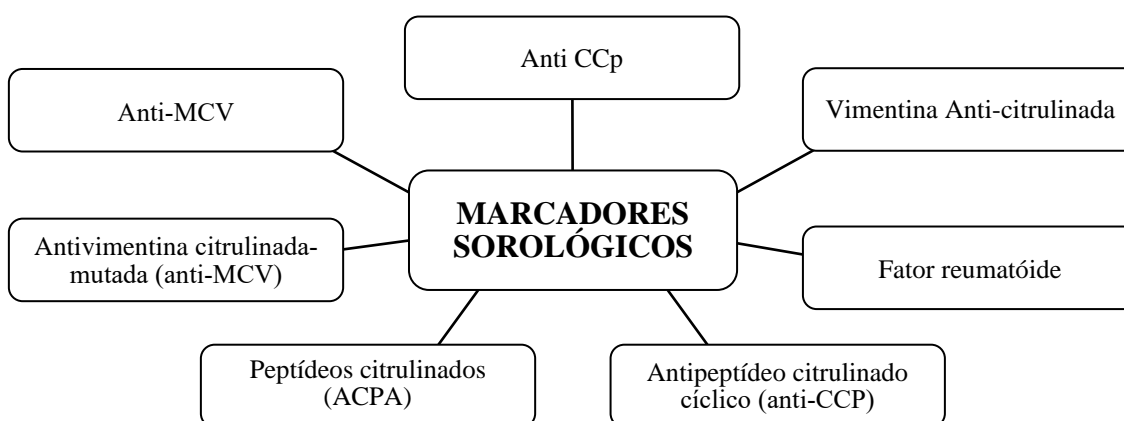
Fonte: Autores (2021).

Diante dos estudos realizados, ficou evidente que a Artrite Reumatoide é uma doença autoimune, que necessita de imediatas intervenções clínicas, objetivando-se ampliar a melhoria da qualidade de vida do paciente acometido por esse agravo (HU, F. *et al.*, 2020).

Desta forma, somente através dos avanços nos testes sorológicos foi possível acentuar a gravidade dessa enfermidade, e assim traçar diagnósticos seguros e eficazes para a detecção inicial da doença e desta forma facilitar o tratamento sem causar danos ou desconfortos no paciente. Além disso, estudos recentes apontam que os anticorpos desempenham um importante papel como marcadores imunológicos capazes de identificar as fases iniciais da Artrite Reumatoide (WU, C.Y. *et al.*, 2021. SHAKER, O. G. *et al.*, 2016).

Paralelamente, observa-se que através do uso dos marcadores sorológicos é possível analisar a associação dos dados demográficos e clínicos que influenciam para o surgimento da artrite reumatoide. Com base nisso, os principais marcadores utilizados para esse diagnóstico são os Anti CCP, Anti MCV, Vimentina Anti-citrulinada, Fator reumatóide, Antipeptídeo citrulinado cíclico, Peptídeo citrulinados (ACPA) e o Antivimentina citrulinada-mutada (YANG, X. *et al.*, 2017. RIBAS, S. A. *et al.*, 2016).

Quadro 2- Fluxograma dos Principais tipos de Marcadores Sorológicos para o Diagnóstico da Artrite Reumatoide



Fonte: Autores (2021).

Sendo assim, a questão norteadora do presente trabalho foi respondida mediante as informações presentes no quadro 3, contendo os artigos selecionados para a amostra final. Com base nisso, a respectiva tabela possui as características consideradas mais relevantes.

Quadro 3- Exposição dos estudos de acordo com o título, autoria, ano, nível de evidência e resposta à pergunta norteadora

TÍTULO	AUTOR/ANO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	RESPOSTA À PERGUNTA NORTEADORA
Three hematologic/immune system-specific expressed genes are considered as the potential biomarkers for the diagnosis of early rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis	CHENG, Q., Chen, X., Wu, H. <i>et al.</i> 2021.	Nível I	Os testes sorológicos apresentam grande eficácia na identificação dos antígenos e anticorpos, colaborando para o maior delineamento confiável no diagnóstico da artrite reumatoide.
Análise de quatro marcadores sorológicos na artrite reumatoide: associação com manifestações extra-articulares no paciente e artralgia em familiares	NASS, Flávia R., Thelma L. Skare, Isabela Goeldner, Renato Nisihara, Iara T. Messias-Reason, Shirley R.R. <i>et al.</i> , 2016.	Nível I	Os marcadores sorológicos promovem uma reação imune, possibilitando a caracterização da presença de anticorpos sanguíneos específicos da artrite reumatoide promovendo um diagnóstico preciso.
The Role of Collagen Triple Helix Repeat-Containing 1 Protein (CTHRC1) in Rheumatoid Arthritis	MYNGBAY, Askhat; Manarbek, Limara; Ludbrook, Steve; Kunz, Jeannette. <i>et al.</i> , 2021.	Nível II	Os biomarcadores permitem identificar com alta precisão a proteína (CTHRC1), servindo como diagnóstico eficaz para a artrite reumatoide.

Correlação entre expressão celular de proteínas reguladoras do complemento com a depleção e repopulação de linfócitos B no sangue periférico de pacientes com artrite reumatoide tratada com rituximabe	VIECCOLI, Daniela <i>et al.</i> , 2016.	Nível I	O diagnóstico da artrite reumatoide promovidos por meio de marcadores sorológicos, desempenham um papel no prognóstico da doença, além de contribuir na diferenciação da fase da doença através da pesquisa de diferentes classes de anticorpos.
Rhoifolin regulates oxidative stress and proinflammatory cytokine levels in Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis via inhibition of NF-kB	PENG, Shanqin <i>et al.</i> , 2020.	Nível I	No diagnóstico da Artrite Reumatoide são utilizados métodos sorológicos que analisam testes de IgG que avaliam a presença de Anti-Peptídeos citrulinados, na qual avaliam a presença do fator reumatoide no organismo.
Scavenger receptor-A is a biomarker and effector of rheumatoid arthritis: A large-scale multicenter study	HU, F., Jiang, X., Guo, C. <i>et al.</i> , 2020.	Nível II	Testes de anti-CCP apresentam-se como benéficos para o diagnóstico da artrite reumatoide, visto que verificam a presença do FR IgM nas células sanguíneas.
From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in	WU, C.Y.; Yang, H.Y.; Luo, S.F.; Lai, J.H. <i>et al.</i> , 2021.	Nível II	A quebra gradual da imunidade associada ao levantamento do nível inflamação nas articulações sugerem a presença da Artrite Reumatoide, e o seu diagnóstico provindos de marcadores sorológicos contribuem para a averiguação

Patients with Rheumatoid Arthritis			de antígenos articulares, como colágeno de tipo II.
Serum connective tissue growth factor is a highly discriminatory biomarker for the diagnosis of rheumatoid arthritis	YANG, X., Lin, K., Ni, S. <i>et al.</i> , 2017.	Nível II	Através do uso de marcadores sorológicos é possível avaliar a presença de danos no líquido sinovial, e consequentemente traçar um diagnóstico de alta precisão.
Polimorfismos dos genes metilenotetrahidrofolato redutase, fator de crescimento transformador-1 e linfotoxina e susceptibilidade à artrite reumatoide	SHAKER, Olfat G. <i>et al.</i> , 2016.	Nível I	O fator reumatoide tem sido utilizado para avaliar a gravidade da Artrite Reumatoide, por isso a grande maioria dos marcadores sorológicos buscam analisar a gravidade da doença através do FR-IgM ou o FR-IgG, que oferecem maior capacidade no diagnóstico dessa enfermidade articular de forma precoce.
Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide	RIBAS, Silvana Almeida <i>et al.</i> , 2016.	Nível II	Através do uso de marcadores sorológicos é possível traçar um diagnóstico exato da presença da Artrite Reumatoide nas células sanguíneas, visto que esses métodos possuem alta sensibilidade, favorecendo para a definição dos estágios iniciais da doença.

Fonte: Autores (2021).

Tendo em vista os aspectos observados, considera-se de grande relevância o uso dos marcadores sorológicos, com agentes capazes de prever adequadamente a fase de desenvolvimento da artrite reumatoide, assim como definir os níveis de degradação sinovial nas articulações. Da mesma forma, observou-se que somente através do diagnóstico precoce é possível tratar de forma satisfatória a progressão da doença.

Portanto, verifica-se que os marcadores sorológicos da artrite reumatoide, apresentam grande eficácia no diagnóstico, além de alta precisão na avaliação do estado clínico geral do paciente. Ademais, ressalta-se que o principal coadjuvante para a excelência nos resultados é a presença do fator reumatoide, que contribuí diretamente para a averiguação de modificações como a rarefação óssea ou desgastes no metabolismo cartilaginoso.

Desta forma, é imprescindível a adoção de métodos de diagnóstico seguros, visando proporcionar a longevidade e a qualidade de vida dos enfermos pela artrite reumatoide. Por isso, os marcadores sorológicos são técnicas capazes de proporcionar a exatidão e a qualidade nos resultados fornecidos. Paralelamente, deformidades ou alterações articulares devem ser avaliadas imediatamente, objetivando-se evitar a incapacidade articular definitiva.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Biomarcadores; Fator Reumatoide.

REFERÊNCIAS

CHENG, Q., Chen, X., Wu, H. et al. Three hematologic/immune system-specific expressed genes are considered as the potential biomarkers for the diagnosis of early rheumatoid arthritis through bioinformatics analysis. *J Transl Med* 19, 18 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02689-y>. Acessado em: 23 de maio de 2021.

HU, F., Jiang, X., Guo, C. et al. Scavenger receptor-A is a biomarker and effector of rheumatoid arthritis: A large-scale multicenter study. *Nat Commun* 11, 1911 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15700-3>. Acessado em: 23 de maio de 2021.

VIECCELI, Daniela et al. Correlation between cellular expression of complement regulatory proteins with depletion and repopulation of B-lymphocytes in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ver. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 57, n. 5, p. 385-391, Oct. 2017. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000500385&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 23 maio de 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.007>.

doity.com.br/conais2021

MYNGBAY, Askhat; Manarbek, Limara; Ludbrook, Steve; Kunz, Jeannette. 2021. "The Role of Collagen Triple Helix Repeat-Containing 1 Protein (CTHRC1) in Rheumatoid Arthritis" *Int. J. Mol. Sci.* 22, no. 5: 2426. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22052426>. Acessado em: 23 de maio de 2021.

NASS, Flávia R. et al . Analysis of four serum biomarkers in rheumatoid arthritis: association with extra articular manifestations in patients and arthralgia in relatives. *Ver. Bras. Reumatol., São Paulo* , v. 57, n. 4, p. 286-293, Aug. 2017 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000400286&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 23 maio de 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.03.001>.

PENG, Shanqin et al . Rhoifolin regulates oxidative stress and proinflammatory cytokine levels in Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis via inhibition of NF- κ B. *Braz J Med Biol Res, Ribeirão Preto* , v. 53, n. 6, e9489, 2020 . Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2020000600606&lng=pt&nrm=iso. Acessado em: 23 maio 2021. Epub 08-Maio-2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20209489>.

RIBAS, Silvana Almeida et al. Sensitivity and specificity of assessment instruments of quality of life in rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia [online]*. 2016, v. 56, n. 5 [Accessed 30 May 2021] , pp. 406-413. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.03.015>. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.03.015>.

SHAKER, Olfat G. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase, transforming growth factor- β 1 and lymphotoxin- α genes polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia [online]*. 2016, v. 56, n. 5 [Accessed 30 May 2021] , pp. 414-420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.04.002>. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.04.002>.

WU, Chao-Yi; Yang, Huang-Yu; Luo, Shue-Fen; Lai, Jenn-Huang. 2021. "From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis" *Int. J. Mol. Sci.* 22, no. 2: 686. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22020686>. Acessado em: 23 de maio de 2021.

YANG, X., Lin, K., Ni, S. et al. Serum connective tissue growth factor is a highly discriminatory biomarker for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 19, 257 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1463-1>. Acessado em: 23 de maio de 2021.