

Artigo de Revisão

**Manifestações oculares da artrite reumatoide e positividade de autoanticorpos:
uma revisão sistemática***Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and autoantibodies positivity:
a systematic review***Tamirys Silva Losso¹, Astrid Wiens²**

Losso TS, Wiens A. Manifestações oculares da artrite reumatoide e positividade de autoanticorpos: uma revisão sistemática / *Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and autoantibodies positivity: a systematic review*. Rev Med (São Paulo). 2022 mar.-abr.;101(2):e-155156.

RESUMO: *Contexto:* As manifestações oculares da artrite reumatoide representam cerca de 40% das manifestações extra-articulares, acarretando comprometimento da qualidade de vida. O fator reumatoide e o anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos são marcadores sorológicos para diagnóstico laboratorial da doença. *Objetivo:* Identificar as principais manifestações oculares da artrite reumatoide e a sua relação com a positividade do fator reumatoide e anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos, através de uma revisão sistemática. *Métodos:* Uma revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, até janeiro de 2018. Critérios de inclusão e exclusão foram aplicados e dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em tabelas e gráficos. Avaliação metodológica e análise estatística, incluindo duas meta-análises, foram realizadas. Os estudos selecionados foram armazenados no Software Endnote X8 versão student (Serial Number: 3151802521 e Product Key: L899B-8N8FJ-SX9JW-BEQ58-U9HCD). Análises estatísticas foram realizadas com o *Software Review Manager* versão 5.3 (software gratuito). *Resultados:* Dos 1.985 estudos encontrados através da busca em bases de dados, quatro estudos foram incluídos. A síndrome seca e síndrome de Sjögren secundária representaram cerca de 50% das manifestações oculares. Meta-análises aplicadas em dois estudos não identificaram associação de risco estatisticamente significativa entre o anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos e fator reumatoide e o desenvolvimento de manifestações oculares. *Conclusão:* As manifestações oculares da Artrite Reumatoide correspondem à significativa parcela das manifestações extra-articulares. No entanto, não foram constatadas associação de risco entre autoanticorpos e tais manifestações.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Fator reumatoide; Anticorpos anti-proteína citrulinada; Ceratoconjuntivite seca; Síndrome de Sjögren.

ABSTRACT: *Background:* Ocular involvement represents about 40% of extra-articular manifestations of Rheumatoid Arthritis, pointing to impairment in patients' quality of life. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor are serological markers to laboratorial diagnosis of disease. *Objective:* Identify main ocular manifestations of Rheumatoid Arthritis and its relationship between positivity of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody, through a Systematic Review of literature. *Methods:* Systematic Review was conducted on database search, including: PubMed, Scopus, Web of Science and SciELO until January, 2018. Inclusion and exclusion criteria were applied and data of select studies were extracted and organized in tables and graphics. Methodological appraisal and statistical analysis, including meta-analyses, were performed. Selected studies were stored in software Endnote X8 student (Serial Number: 3151802521 e Product Key: L899B-8N8FJ-SX9JW-BEQ58-U9HCD). Statistical analyses were performed with Review Manager software version 5.3 (free software). *Results:* From 1,985 studies found by database search, four studies were selected and analyzed. Sicca syndrome and secondary Sjögren's syndrome represented about 50% of ocular manifestations. Meta-analyses applied in two studies demonstrated no statistical significant risk association between anti-cyclic citrullinated peptide and development of ocular manifestations. *Conclusion:* From extra-articular manifestations of Rheumatoid Arthritis, ocular manifestations correspond to a significant amount. Nevertheless, there were no statistical significant risk association between autoantibodies and these manifestations.

Keywords: Arthritis, rheumatoid; Rheumatoid factor; Cyclic citrullinated peptide; Keratoconjunctivitis sicca; Sjogren's syndrome.

1 Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná. Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Paraná. Bolsa de mestrado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil. <https://orcid.org/0000000312093593>. E-mail: ts.losso@gmail.com.

2. Ph.D pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná. Professora pelo Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná. <https://orcid.org/0000000344604044>. E-mail: astrid@ufpr.br.

Endereço para correspondência: Tamirys Silva Losso. Rua Angelo Dallarmi 601, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 82015-750. E-mail: ts.losso@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica caracterizada como uma poliartrite deformante de pequenas articulações periféricas, mas com potencial de se manifestar em outros sítios. As manifestações extra-articulares da AR podem se desenvolver independentemente da idade ou sexo do paciente, acometer em torno de 40% da AR em geral, além de serem relacionadas com morbi-mortalidade precoce^{1,2,3,4,5,6}.

Alguns preditores de tais manifestações são sugeridos: sexo masculino, genes HLA, doença articular severa, baixa capacidade funcional, tabagismo, longa duração de doença, altos valores de marcadores de atividade inflamatória, auto anticorpos como Fator Reumatoide (FR) e anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)^{1,2,3,4,5,6}.

O envolvimento ocular na AR é variável e mais frequentemente afeta o segmento anterior do olho. As principais manifestações descritas são ceratoconjuntivite seca, ceratite ulcerativa periférica, episclerite, esclerite e vasculite retiniana. Por apresentarem diferentes potenciais de morbidade e desfecho visual desfavorável, como cegueira, além de poderem emergir independentemente de outras formas severas de doença articular e extra-articular, existem estudos na literatura buscando correlacionar os sintomas oculares com os autoanticorpos^{1,2,3,4,5,6}.

Os objetivos deste estudo são realizar uma Revisão Sistemática (RS) da literatura para identificar e descrever as manifestações oculares da AR e suas associações com a presença dos autoanticorpos citados.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida em quatro bases de dados: PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo, sendo a estratégia de busca composta por palavras-chave (vocabulário controlado e termos livres) sobre AR, manifestações oculares da AR (MO), autoanticorpos e desenhos de estudo. As palavras-chaves incluíram os termos Mesh e a busca foi conduzida até Janeiro de 2018. Não houveram restrições quanto ao ano ou revista de publicação, autores e nem filtros. Considerando a abrangência da busca, a literatura cinzenta foi incluída na base Scopus e Web of Science. A estratégia de busca usada em cada base de dados se encontra detalhada no material suplementar.

A partir dos primeiros estudos selecionados, após retirada de duplicatas, os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados na leitura de título e resumo. Os artigos incluídos foram submetidos à leitura integral para seleção dos que seriam incluídos pelos critérios de elegibilidade da RS. As etapas foram realizadas conforme as diretrizes

do Handbook da Cochrane para Revisões Sistemáticas e o diagrama PRISMA. Aplicando o acrônimo desenvolvido pela Colaboração Cochrane, nesta pesquisa “P” se refere aos pacientes diagnosticados com AR, “T” à positividade do FR e/ou anti-CCP, “C” à negatividade do FR e/ou anti-CCP, “O” às manifestações oculares da AR e “S” para os estudos incluídos^{7,8}.

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois revisores independentes e cegados, sendo as discordâncias, durante triagem e leitura integral, solucionadas por consenso.

Os estudos incluídos deveriam preencher os seguintes critérios: pacientes diagnosticados com AR (acima de 16 anos de idade e conforme o critério classificatório de 1987 da Associação Americana de Reumatismo, ou de 2010 do Colégio Americano de Reumatologia, independente de estágio de doença ou tratamento medicamentoso); positividade ou negatividade do FR e/ou anti-CCP; manifestações oculares da AR; pesquisa em humanos; estudos escritos em português, inglês ou espanhol; estudos coorte, caso-controle, transversal e de intervenção^{9,10}.

Os estudos deveriam incluir a metodologia e análise estatística sobre os valores de corte, positividade ou negatividade do FR e anti-CCP; as manifestações oculares e suas relações com autoanticorpos através de porcentagem, valores, gráficos, tabelas ou descritas no texto do artigo.

Os estudos foram excluídos caso não apresentassem as manifestações oculares da AR; pacientes diagnosticados com outras doenças autoimunes (como Artrite Reumatóide Juvenil e Síndrome de Sjögren primária); pacientes diagnosticados com outras doenças e comorbidades que coincidissem sintomas oculares; manifestações oculares consequentes ao uso de medicações; ausência de descrição do FR e/ou anti-CCP; falta de descrição da relação entre manifestações oculares e FR e/ou anti-CCP; ausência de descrição metodológica e valores de corte do FR e anti-CCP; revisões sistemáticas ou narrativas; capítulos de livros; relato ou série de casos; seminários; estudos escritos em línguas exceto português, inglês ou espanhol.

A partir dos estudos incluídos, os dados foram extraídos e organizados em texto, tabelas e gráficos. Naqueles com suficiente detalhamento e descrições, foram realizadas análises estatísticas, incluindo meta-análises e análise de viéses. Apesar desta pesquisa seguir o preconizado pelo Handbook da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenção e pelo diagrama PRISMA, o protocolo de pesquisa não foi previamente registrado em base de dados de revisões sistemáticas^{7,8}.

Análise estatística

Os resultados dos estudos incluídos foram expressos em números e porcentagem para as variáveis nominais, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil para variáveis quantitativas^{7,11}. Os dados extraídos foram

organizados em tabelas e gráficos, com o uso do Microsoft Office 2016.

Para analisar o significado dos autoanticorpos nas manifestações oculares da AR, foram realizadas duas análises estatísticas. A primeira foi a análise de acurácia do FR e anti-CCP em prever a presença das manifestações oculares; a segunda foram duas meta-análises de associação entre FR e anti-CCP e o desenvolvimento de síndrome de Sjögren secundária^{7,11}. Na primeira análise foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva dos autoanticorpos, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), com o auxílio do programa BioEstat 5.3 (software gratuito)^{11,12}.

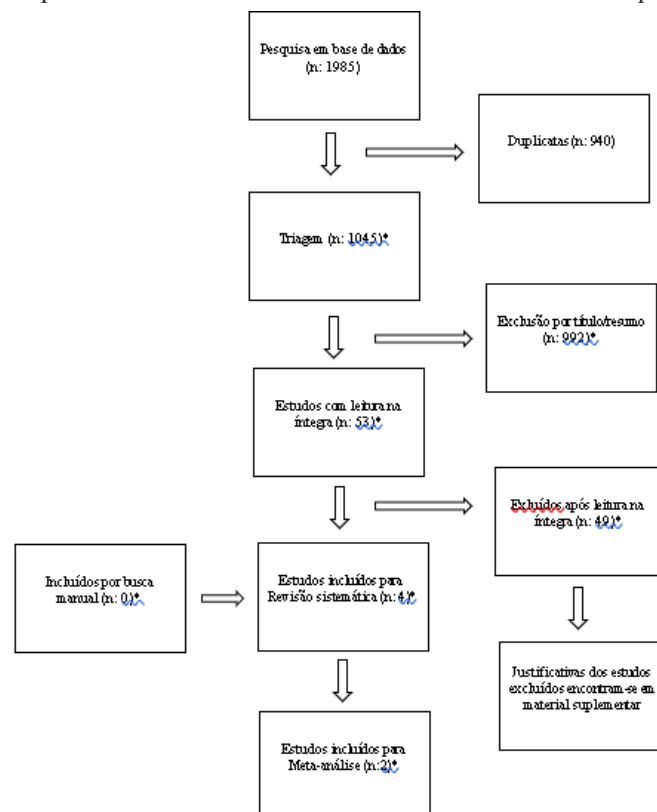
Devido aos reduzidos números de estudos incluídos e valor amostral, as meta-análises foram conduzidas com o método Mantel-Haenszel para desfecho dicotômico. O Risco Relativo (RR) foi escolhido como medida de efeito visando melhor entendimento dos resultados. Considerando as heterogeneidades metodológica e clínica optou-se pelo modelo de efeito aleatório e mensuração pelo teste I². Estas análises foram realizadas com o software Review Manager 5.3 (software gratuito)^{7,13}.

As análises metodológicas e de risco de viéses foram realizadas conforme o Checklist para estudos transversais

analíticos do Instituto Joanna Briggs. Este check-list incluiu oito tópicos considerando os critérios de inclusão e exclusão, medida de exposição, identificação de fatores de confusão, estratégias para manejar os fatores de confusão, análise de resultados e análise estatística realizada pelos autores. Para cada item, as possíveis respostas eram “sim”, “não”, “incerto” ou “não aplicável”¹⁴.

RESULTADOS

A pesquisa nas quatro bases de dados resultou em 514 artigos no PubMed, 1.230 no Scopus, 230 no Web of Science e 11 no SciELO, totalizando 1.985 artigos. Sequencialmente, 940 duplicatas foram removidas, gerando 1.045 artigos para triagem por título e resumo, através da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Como resultado, 53 estudos preencheram os critérios para leitura integral dos artigos. Após esta etapa, quatro estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na RS. A busca manual por referência nos artigos foi realizada para complementar a busca inicial ampliando sua abrangência, no entanto, sem identificar artigos adicionais. A Figura 1 mostra cada etapa operacional. Os estudos excluídos, com justificativa, após leitura integral, estão detalhados no material suplementar^{7,8}.



FONTE: O autor (2018).

LEGENDA: *etapas realizadas por dois revisores cegos.

Figura 1 – Etapas operacionais para seleção dos estudos elegíveis

Três dos estudos incluídos, (Salinas et al.⁵, Alexiou et al.¹⁵ and Gonzalez-Lopez et al.¹⁶), dividiram suas amostras de pacientes com AR em grupos com e sem manifestações extra-articulares da AR (MEA), com idade média em anos, entre sexta e sétima décadas e duração média da AR de 5,9 à 12,4 anos. Salinas et al.⁵ and Gonzalez-Lopez et al.¹⁶,

descreveram proporção de homem:mulher em cada grupo (com e sem MEA). No primeiro estudo esta proporção foi de 1:2,9 em cada grupo, enquanto que no segundo, 1:22,75 no grupo com MEA e 1:8,3 no grupo sem MEA. As características clínicas destes estudos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem manifestações extra-articulares

Ano/Ano	Características clínicas e laboratoriais	Com MEA	Sem MEA
Alexiou et al. ¹⁵ 2008	População, n (%)	95 (43,18)	125 (56,82)
	Feminino, n (%)	NR	NR
	Idade (anos, media ± DP)	62,07 ± 12,4	60,8 ± 13,5
	Idade no diagnóstico	NR	NR
	Disease duration (years, mean ± SD)	11,6 ± 9,1	11,6 ± 10
	Anti-CCP + (n)	62/95	73/125
	Anti-CCP valores (UI/ml, media ± EPM)	99,1 ± 16,1	73,1 ± 10,2
	FR + (n)	66/95	75/125
Salinas et al. ⁵ 2013	FR valores (UI/ml, media ± EPM)	265,0 ± 52,0	205,1 ± 40,6
	População, n (%)	74 (50)	74 (50)
	Feminino, n (%)	55 (74,32)	55 (74,32)
	Idade (anos, media ± DP)	59,4 ± 12,1	59,5 ± 13,3
	Idade no diagnóstico (anos, media ± DP)	47 ± 12,3*	54,3 ± 14,5*
	Duração da doença (anos, media ± DP)	12,4 ± 9,8*	5,9 ± 7*
	Anti-CCP + (n)	63/74*	43/74*
	Anti-CCP valores (mediana, IQ)	116 (43,7-116,7)°	34 (2,7-35,7)°
Gonzalez-Lopez et al. ¹⁶ 2014	FR + (n)	67/74*	42/72*
	FR valores (mediana, IQ)	108 (30-248)°	34,5 (2,7-114,5)°
	População, n (%)	95 (42,22)	130 (57,78)
	Feminino, n (%)	91** (95,79)	116** (89,23)
	Idade (anos, media ± DP)	54,82 ± 10,62*	50,75 ± 10,92*
	Idade no diagnóstico	NR	NR
	Duração da doença (anos, media ± DP)	11,6 ± 9,69*	7,04 ± 6,57*
	Anti-CCP + (n)	NR	NR
	Anti-CCP valores (UI/ml, media ± DP). Em 225 pacientes*	78,62 ± 104,86**	67,99 ± 74,14**
	FR + (n)	NR	NR
	FR valores (UI/ml, media ± DP). Em 204 pacientes*	119,16 ± 220,03**	119,07 ± 252,69**

Fonte: O autor (2017).

Nota: Não reportado pelos autores dos estudos incluídos (NR),

*p< 0,01, teste t de student ou teste do chi quadrado, **p> 0,05, teste do chi quadrado, Fisher's exact test or student's t test, °p< 0,01, Mann-Whitney test Para outras características, os autores dos estudos incluídos não reportaram valores p ou testes estatísticos usados.

Legenda: Manifestações extra-articulares da artrite reumatoide (MEA), número de pacientes (n), desvio padrão (DP), mais ou menos (±), positivo (+), negativo (-), intervalo interquartil (IQ), porcentagem (%), unidade internacional (UI), mililitro (ml), erro padrão da média (EPM).

Os pacientes do estudo Silva et al.¹⁷ não foram divididos em grupos com e sem MEA, sendo as características clínicas e laboratoriais analisadas como um grupo único. Dentre os 100 pacientes participantes, com idade média de 50 anos, 88 eram mulheres e a duração da AR, em anos, foi de 8 com desvio padrão de 6,8. A idade média de início da doença foi de 42 anos com desvio padrão

de 12,7 anos¹⁷.

Os artigos incluídos estudaram os autoanticorpos FR e anti-CCP, mas as formas de mensuração foram diferentes entre si, incluindo aspectos técnicos e de fabricantes. As metodologias usadas por cada autor foram: Em Alexiou et al.¹⁵, o FR IgM foi medido por imuno-nefelometria (Dade-Behring®) com valor de corte de 15 UI/ml, e o anti-CCP

por ELISA CCP2 kit (QUANTA lite IgG kit, INOVA®), com valor de corte de 20 UI/ml. Em Salinas et al.⁵, o FR foi mensurado por imunoturbidimetria (sem especificação de fabricante) com positividade > 14 UI, e anti-CCP por ELISA (Quanta Lite II, Inova diagnostics Inc, San Diego, CA, USA®), com valor negativo se < 20 UI, baixa positividade em 20-39 UI, positividade intermediária em 40-59 UI e alta positividade > 60 UI. Em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, o FR foi medido por nefelometria (Dade Behring, DE®) com positividade > 20 UI/ml, e anti-CCP por ELISA (DIASAT, Axis-Shield Diagnostics Limited, UK®), com positividade $\geq$ 5 UI/ml. Finalizando, em Silva et al.¹⁷, o FR IgM foi mensurado por imunoturbidimetria (Spinreact kit®) com positividade > 20 UI/ml, e anti-CCP por ELISA (Immunoscan RA, EuroDiagnostica®), com negatividade $\leq$ 25 UI/ml^{5,15,16,17}.

Os estudos descreveram as MEA, no entanto, não houve uniformidade na metodologia de definição e detecção diagnósticas. Alexiou et al.¹⁵ and Silva et al.¹⁷ citaram as MEA sem a descrição dos critérios diagnósticos. Salinas et al.⁵ as descrevem como diagnosticadas por exame clínico e/ou complementar, enquanto Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ usaram protocolos com critérios clínicos e/ou exames complementares para cada MEA. As manifestações oculares (MO) representaram expressiva proporção dentro das MEA. Em Alexiou et al.¹⁵, a prevalência de síndrome seca foi 55,8%, e em Salinas et al.⁵ de 47,2%; enquanto em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, 61% para síndrome de Sjögren secundária. Os autores Silva et al.¹⁷ reportaram 46% de síndrome de Sjögren secundária^{5,15,16,17}.

Em três dos estudos (Alexiou et al.¹⁵, Salinas et al.⁵ and Gonzalez-Lopez et al.¹⁶), as MEA foram divididas em dois subgrupos: MO e MEA não oculares. Em Alexiou et al.¹⁵, as MO foram: esclerite, episclerite e síndrome seca, enquanto as demais foram: nódulos reumatóides, serosites (derrame pleural e pericárdico), fibrose pulmonar, síndrome Felty, fenômeno de Raynaud, vasculites e neuropatia não compressiva. As MO em Salinas et al.⁵ foram: ceratoconjuntivite, xerofthalmia, esclerite, episclerite, uveítes, vasculite retiniana e síndrome seca. As MEA não oculares: pericardite (com ou sem derrame), cardiopatia isquêmica, valvopatia, arritmia, nódulos reumatóides (subcutâneos ou viscerais), vasculite cutânea ou em outros órgãos, pleurite com ou sem derrame, fibrose pulmonar, bronquiólite obliterante, neuropatia periférica não compressiva, subluxação atlanto-axial, miosite, xerostomia, hepatite, síndrome Felty, anemia, glomerulonefrite e amiloidose^{5,15,16}.

Concluindo, Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, descreveram as seguintes MO: esclerite, episclerite, uveíte, vasculite retiniana, ceratoconjuntivite seca e síndrome de Sjögren secundária. No grupo das MEA não oculares: pericardite, anemia crônica, vasculite cutânea maior, vasculite em outros órgãos, neuropatia, mielopatia cervical, glomerulonefrite, amiloidose, xerostomia e nódulos reumatóides subcutâneos. Silva et al.¹⁷ referiram duas MEA: nódulos subcutâneos e síndrome de Sjögren secundária, sem diferenciá-los em

grupos.

Os grupos com e sem MEA foram comparados de acordo com a presença e valores dos autoanticorpos, exceto em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ que não reportaram todos os dados para FR e anti-CCP (positividade ou negatividade), em ambos os grupos. As porcentagens e valores foram comparados entre grupos, mas os testes estatísticos e respectivos valores p para avaliar significância estatística não foram descritos em todas as análises^{5,15,16}.

Em Alexiou et al.¹⁵, o grupo MEA apresentou altos valores e porcentagens positivas para FR e anti-CCP comparado ao grupo sem MEA, mas as diferenças não foram estatisticamente significantes ou não tiveram os valores p reportados. Em Salinas et al.⁵, o grupo MEA foi caracterizado com altos valores e positividade para FR e anti-CCP comparado ao outro grupo, sendo estas diferenças estatisticamente significantes com $p < 0,05$ e testes estatísticos descritos. Em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, o FR e anti-CCP não foram estatisticamente diferentes entre os grupos, com $p > 0,05$ e testes estatísticos reportados.

Em relação às MO, as principais descritas foram síndrome seca em Alexiou et al.¹⁵, xerofthalmia em Salinas et al.⁵, e síndrome de Sjögren secundária em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ e Silva et al.¹⁷. Em Alexiou et al.¹⁵, na comparação entre pacientes com síndrome seca e aqueles sem MEA, foram identificados positividade de anti-CCP em 66% e 58,4%, respectivamente. Analisando pacientes com síndrome seca 66% foram positivos e 34% negativos para anti-CCP, entretanto os valores p e testes estatísticos não foram reportados nestas análises. Em Salinas et al.⁵, o grupo com xerofthalmia mostrou-se anti-CCP positivo em 83,1% contra 43% no grupo sem MEA, assim como os valores de anti-CCP foram 150 UI (em mediana) no primeiro grupo comparado à 34 UI (em mediana) no segundo grupo, com descrição das análises estatísticas. Em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, pacientes com e sem síndrome de Sjögren secundária apresentaram positivities de FR e anti-CCP semelhantes, sendo $p > 0,05$ com testes estatísticos reportados. Em Silva et al.¹⁷, 73,9% dos pacientes com síndrome de Sjögren foram anti-CCP positivos e 89,1% FR positivos, enquanto 63% dos casos sem síndrome de Sjögren foram anti-CCP positivos e 92,6% FR positivos, com teste estatístico referido e $p > 0,05$.

Análise estatística dos estudos incluídos

Conforme os dados descritos pelos autores dos estudos incluídos, os testes de validade diagnóstica dos autoanticorpos foram realizados para síndrome seca e anti-CCP em Alexiou et al.¹⁵; FR, anti-CCP e síndrome de Sjögren secundária em Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ e Silva et al.¹⁷. Salinas et al.⁵ não reportaram dados suficientes para tal análise estatística. Em concordância com os resultados observados na Tabela 2, os valores de sensibilidade foram menores que 75%, exceto para o FR em Silva et al.¹⁷, valores de acurácia foram menores que 55% e a razão de verossimilhança positiva apresentou valores próximos a 1,0^{5,11,15-17}.

Tabela 2 – Teste de validade diagnóstica dos autoanticorpos nas manifestações oculares da artrite reumatoide

Dados de validade	Alexiou et al. ¹⁵ 2008	Gonzalez-Lopez et al. ¹⁶ 2014		Silva et al. ¹⁷ 2006	
	Anti-CCP (n: 220)	Anti-CCP (n: 225)	FR (n: 204)	Anti-CCP (n: 100)	FR (n: 100)
Sensibilidade -%	66	69	55,8	73,9	89,1*
(IC95%)	(53,3-78,8)	(57,1-80,9)	(42,3-69,3)	(61,2-86,6)	
Especificidade-%	40,1	31,1	30,3	37	7,4*
(IC95%)	(32,7-47,6)	(24,1-38,2)	(23,0-37,6)	(24,2-49,9)	
VPP-%	25,9	25,8	21,5	50	45,1
(IC95%)	(18,5-33,3)	(18,9-32,7)	(14,6-28,4)	(38,1-61,9)	(34,8-55,3)
VPN-%	78,8	74,3	66,7	62,5	44,4*
(IC95%)	(70,1-87,5)	(64,0-84,4)	(55,5-77,8)	(45,7-79,3)	
Acurácia-%	46,4	40,9	36,8	54	45
(IC95%)	(39,8-53,0)	(34,5-47,3)	(30,1-43,4)	(44,2-63,8)	(35,2-54,8)
VS +	1,1	1	0,8	1,2	1
(IC95%)	(0,88-1,39)	(0,82-1,22)	(0,61-1,04)	(0,90-1,53)	(0,85-1,09)

Fonte: O autor (2018).

Nota: *cálculo impraticável do intervalo de confiança de 95%

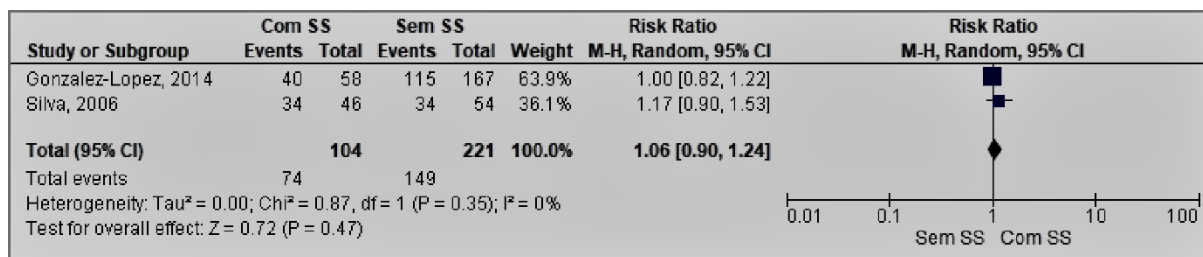
Legenda: Valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (VS+), número de pacientes (n), porcentagem (%), intervalo de confiança de 95% (IC95%), anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP).

Os resultados de Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ and Silva et al.¹⁷ permitiram meta-análises de associação entre autoanticorpos, anti-CCP e FR, e síndrome de Sjögren secundária. As meta-análises foram conduzidas para avaliar a habilidade do anti-CCP e FR em prever o desenvolvimento de síndrome de Sjögren secundária. O gráfico de Floresta do anti-CCP e esta síndrome encontra-se

na Figura 2, enquanto o do FR em Figura 3^{7,16,17}.

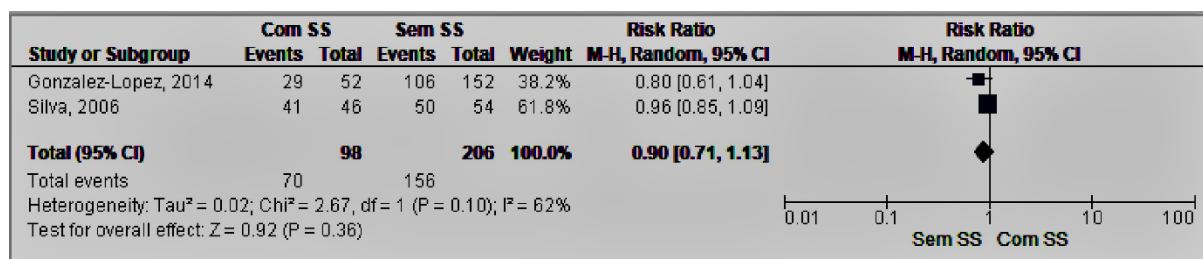
Salinas et al.⁵ e Alexiou et al.¹⁵ não reportaram dados suficientes para análises estatísticas.

No primeiro gráfico em Floresta (Figura 2), o RR na meta-análise foi 1,06 com IC95% de 0,90-1,24, com I² de 0%. No segundo gráfico em Floresta (Figura 3), o RR foi 0,90 com IC95% de 0,71-1,13, com I² de 62%^{7,16,17}.



Fonte: O autor (2018).

Legenda: Síndrome de Sjögren secundária (SS), intervalo de confiança de 95% (IC).

Figura 2 – Gráfico de Floresta da associação entre anti-CCP e síndrome de Sjögren secundária


Fonte: O autor (2018).

Legenda: Síndrome de Sjögren secundária (SS), intervalo de confiança de 95% (IC).

Figura 3 – Gráfico de Floresta da associação entre FR e síndrome de Sjögren secundária

Análise metodológica dos estudos incluídos

A avaliação metodológica dos estudos incluídos nesta RS baseou-se nas descrições referidas por cada autor. Salinas et al.⁵ and Gonzalez-Lopez et al.¹⁶ se nomearam como estudos transversais e suas respectivas metodologias foram compatíveis com tal desenho de estudo. Alexiou et al.¹⁵ se intitulou como retrospectivo, sem outras informações. Através da sua análise metodológica foi classificado como transversal. Silva et al.¹⁷ omitiram informação sobre o desenho de estudo, entretanto baseado na descrição metodológica, este foi classificado como transversal^{5,15,16,17}. Deste modo, as análises metodológicas

e de risco de vieses foram realizadas em acordo com o Check-list para estudos transversais analíticos do Instituto Joanna Briggs. Estas análises se encontram descritas por completo no material suplementar¹⁴.

Entre os estudos incluídos, Gonzalez-Lopez et al.¹⁶, mostrou-se como o estudo mais completo, com maior número de respostas “sim” e melhores descrições metodológica e estatística. Diferentemente, Alexiou et al.¹⁵ apresentou 50% das respostas como “incerto”, refletindo falta de informações metodológica e estatística. Em segundo e terceiro lugares de qualidade metodológica encontraram-se Salinas et al.⁵ e Silva et al.¹⁷. A Tabela 3 resume as respostas obtidas^{5,15,16,17}.

Tabela 3 – Síntese da análise metodológica dos estudos incluídos nesta revisão Sistemática

Autor / ano	Respostas possíveis				Total
	Sim	Não	Incerto	Não aplicável	
Alexiou et al. ¹⁵ 2008	2	2	4	0	8
Salinas et al. ⁵ 2013	5	0	3	0	8
Gonzalez-Lopez et al. ¹⁶ 2014	7	0	1	0	8
Silva et al. ¹⁷ 2006	3	2	3	0	8

Fonte: Adaptado de Moola et al.¹⁴ (2017).

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta RS revelaram que as manifestações oculares da AR correspondem à importante parcela das MEA. Tais achados são concordantes com outros estudos presentes na literatura. Cimmino et al.¹⁸, identificaram 42,9% de síndrome sicca entre 587 pacientes com AR, enquanto que Turesson et al.⁴, verificaram 24,7% de ceratoconjuntivite seca entre as MEA em estudo coorte de 609 pacientes com AR em Rochester, Minnesota.

As principais manifestações oculares da AR descritas na literatura são, para o segmento anterior ocular, ceratoconjuntivite seca, ceratite ulcerativa periférica, esclerite anterior, episclerite e, para o segmento posterior, esclerite posterior e vasculite retiniana. Neste estudo, as manifestações descritas foram síndrome sicca, xeroftalmia e síndrome de Sjögren secundária, que possuem como elemento em comum o olho seco ou ceratoconjuntivite seca. Tal condição é crônica e demanda tratamento contínuo, tornando-se uma morbidade nos pacientes com AR^{6,19,20}.

A análise de acurácia diagnóstica do anti-CCP e FR mostrou que a positividade de autoanticorpos não foi capaz de prever a presença da síndrome sicca e síndrome de Sjögren secundária. Isto baseia-se na análise de três estudos, não sendo possível aplicar o resultado para outras

manifestações oculares da AR^{11,15,16,17}.

As meta-análises foram conduzidas a partir de dois estudos selecionados, que revelaram ausência de associação de risco estatisticamente significativa entre anti-CCP e FR com a síndrome de Sjögren secundária. No entanto, devido falta de dados disponíveis nos estudos incluídos, não foram possíveis análises de outras manifestações oculares^{7,16,17}.

As principais limitações desta RS foram escassez de estudos observacionais, nas bases de dados, relacionados à proposta da pesquisa; falta de padronização nas mensurações de autoanticorpos e nas definições de manifestações oculares. Não houveram dados suficientes disponíveis, nos estudos incluídos, que permitissem melhores comparações entre eles e análises estatísticas mais completas^{5,15,16,17}.

CONCLUSÃO

Nesta RS, as manifestações oculares da AR representaram aproximadamente 50% das manifestações extra-articulares, sendo as principais, a síndrome sicca, xeroftalmia e síndrome de Sjögren secundária. Apesar desta constatação, tais manifestações não apresentaram associação de risco estatisticamente significativa com a positividade dos autoanticorpos.

Participação dos autores: Losso TS e Wiens A - participaram na elaboração, correção e análise deste artigo.

Agradecimentos: Ao Dr. Aristides da Cruz pela contribuição nas análises estatísticas e à Dra Magali Santiago Silva pela contribuição nas análises metodológicas deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Sujit Itty, BA, Pulido JS, Bakri SJ, Baratz KH, Matteson EL, Hodge DO. Anti-cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor, and ocular symptoms typical of rheumatoid arthritis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008;106:75-83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646447/>.
2. Vignesh APP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:393-7. doi: 10.2147/OPHTH.S77210.
3. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Epidemiological profile of patients with extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis from the city of Curitiba, South of Brazil. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):679-94. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/zQknp4VqdvYCRQxqyTnWKsd/?lang=en#>.
4. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722.
5. Salinas, MJH, Retamozo S, Vetorazzi L, et al. Anticitrulin antibody and the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Medicina (Buenos Aires).* 2013;73:21-5. Available from: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/23335701.pdf>.
6. Murray, PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:802-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.10.007>.
7. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. [update in March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
11. Cruz AS. Como interpretar a análise estatística em publicações da área de saúde. 2ª ed. Curitiba: Optagraf; 2016.
12. Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá. Bioestat, versão 5.3.
13. The Cochrane Collaboration. Review Manager, version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2014.
14. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute reviewer's manual.* The Joanna Briggs Institute; 2017. Available from: reviewersmanual.joannabriggs.org. <http://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>.
15. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:511-13. doi: 10.1007/s10067-007-0800-1.
16. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) and Anti-mutated citrullinated vimentin (Anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/536050>.
17. Silva AF da, Matos AN, Lima AMS, Lima EF, Correa MICC, Carvalho EM. Associação do anticorpo anticitrulina e gravidade da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(3):165-73. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042006000300002>.
18. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:213-7. doi: 10.1007/pl00006853.
19. Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular involvement in systemic autoimmune diseases. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2015;49:263-70. doi: 10.1007/s12016-015-8518-3.
20. Ezuddin NS, Alawa KA, Galor A. Therapeutic strategies to treat dry eye in an aging Population. *Drugs Aging.* 2015;32(7):505-13. doi: 10.1007/s40266-015-0277-6.

Submetido: 23.02.2019

Aceito: 11.02.2022