



- **FACT SHEET No. 3**

## **Marcadores Bioquímicos Articulares para Cartilagem, Osso, Degradação de Cartilagem, Remodelagem Óssea e Inflamação**

**Karine Louati, MD e Francis Berenbaum, MD, PhD**

Uma articulação é composta de três grandes compartimentos: osso, cartilagem articular, e sinóvia. Todos os três podem ser afetados em doenças reumáticas, tais como a osteoartrose ou a artrite reumatóide. A osteoartrose é uma doença de toda a articulação caracterizada pela formação de osteófitos, esclerose subcondral, quebra da cartilagem articular, e alterações da sinóvia (inflamação, proliferação e engrossamento sinovial).

Citocinas, enzimas e constituintes da matriz extracelular, tais como precursores ou produtos da degradação do colágeno e dos proteoglicanos, são potenciais marcadores bioquímicos desses tecidos disponíveis para uso em pesquisa. As suas concentrações estão ligadas ao metabolismo do tecido e podem ser medidas no sangue, urina, ou fluido sinovial. Na prática clínica, os marcadores de inflamação são geralmente considerados bem correlacionados à sinovite. Marcadores da degradação da cartilagem têm uma relação de moderada a boa com as variáveis clínicas e radiológicas na osteoartrose, e os marcadores do metabolismo ósseo são menos efetivos nas doenças das articulações do que na osteoporose, provavelmente por causa do tamanho do compartimento ósseo [1---3].

### **Cartilagem**

A cartilagem é um tecido não vascularizado que consiste de condrócitos e matriz extracelular (ECM). Esta última é basicamente composta de colágeno (principalmente colágeno Tipo II), pequenas proteínas não colágeno (agrecano, um proteoglicano de peso molecular alto, e proteína da matriz oligomérica da



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

**IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.**

cartilagem (COMP). Esta composição é estritamente regulada pelos condrócitos em resposta a mudanças no seu ambiente mecânico e químico. A troca renovação da cartilagem é mantida por um equilíbrio entre os processos anabólicos e catabólicos, exceto no estado patológico onde a degradação excede a formação, resultando em uma perda da matriz da cartilagem.

Alguns marcadores que vêm da matriz da cartilagem podem ser quantificados: imunoenensaio enzimático para marcadores secretados, reação em cadeia da polimerase (PCR) para expressão de DNA [4]

- Componentes ECM:
  - Aumenta o colágeno Tipo II no soro e na urina, e propeptideo amino-terminal do procolágeno Tipo IIA (PIIANP) em soro para síntese de cartilagem.
  - C-telopeptídeo do colágeno Tipo II (CTX-II) na urina, propeptídeo N-terminal do colágeno Tipo II (PIINP), proteína da matriz oligomérica da cartilagem (COMP) proteína de ligação no soro e fragmentos agreganos para degradação da cartilagem.
- Enzimas de degradação da matriz:
  - Enzimas proteolíticas: metaloproteinases (MMPS) tais como MMP-3, MMP-9 e MMP-13.
  - Agreganases tais como uma disintegrina e metaloproteinase com motivos tipo trombospondina (ADAMTS): ADAMTS-4 ou ADAMTS-5.

## Osso

O osso é um tecido composto principalmente de osteoblastos (células formadores do osso), osteoclastos (células degradadoras do osso), e células residentes chamadas osteócitos. Estas células estão embutidas em uma matriz orgânica mineralizada composta de colágeno (principalmente de colágeno Tipo I), proteoglicanos, tais como ácido hialurônico e sulfato de condroitina, e componentes inorgânicos, como a hidroxiapatita. A remodelagem do osso é permanente com um equilíbrio entre formação e degradação. O osso em contato com a cartilagem (osso subcondral) é alterado na osteoartrose apresentando esclerose óssea subcondral e osteófitos.

- Marcadores de formação óssea são osteocalcinas no sangue, fosfatos alcalinos ósseos no soro, e propeptideos do colágeno Tipo I (propeptídeo N-terminal do procolágeno Tipo I (PINP) e propeptídeo C-terminal de procolágeno Tipo I (PICP).
- Marcadores de degradação são basicamente vários fragmentos de colágeno Tipo I (CTX-I) na urina e no soro, N-telopeptídeos do colágeno Tipo I (NTX-i) e propeptídeo C-terminal do procolágeno Tipo I (ICTP) [3].

## Inflamação

A sinovite é uma característica comum na osteoartrose. É a proliferação de sinoviócitos e hipertrofia do tecido. Os sinoviócitos liberam mediadores inflamatórios e enzimas que degradam a matriz na cavidade da articulação. A sua ativação é secundária aos mediadores inflamatórios e moléculas da matriz da cartilagem, e depois o tecido sinovial leva à degeneração progressiva da articulação em um ciclo de feedback. [1]

Os marcadores inflamatórios bioquímicos são:

- Proteínas da fase aguda: Proteína C-reativa do soro (PCR) e taxa de sedimentação dos Eritrócitos (RSE)
- Mediadores inflamatórios: enzima ciclooxigenase prostanoídes (COX), Prostaglandina E2 (PGE2), PGD2, PGF2a, tromboxano, e PGI2[2].
- Citocinas locais ou circulantes: interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, Fator alfa de Necrose de Tumor (TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas, tais como CC-quimiocina ligante (CCL5) e IL-5[8].
- Óxido nítrico[6]
- Produtos da degradação da sinóvia: hialuronano ou ácido hialurônico (HA),

Embora muitos biomarcadores de articulação sejam listados como potenciais ferramentas de diagnóstico precoce e/ou prognóstico da artrose, seu uso na prática clínica permanece sendo um desafio até hoje, e a maioria delas são voltadas apenas para uso em pesquisa.

### Sobre a Associação Internacional para o Estudo da Dor®

IASP é o fórum líder profissional para a ciência, prática e educação no campo da dor. [A associação é aberta a todos os profissionais](#) envolvidos na investigação, diagnóstico ou tratamento da dor. IASP tem mais de 7.000 membros em 133 países, 90 capítulos nacionais e 20 Grupos de Interesse Especial.

Plano para se juntar aos seus colegas no [16º Congresso Mundial de Dor](#), 26-30 setembro de 2016, em Yokohama, Japão.



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

**IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.**

Como parte do Ano Mundial Contra a Dor nas articulações , IASP oferece uma série de Fichas de 20 de Fatos que abrangem temas específicos relacionados com a dor nas articulações. Estes documentos foram traduzidos para várias línguas e estão disponíveis para download gratuito. Visite [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) para mais informações.



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

**IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.**