Article published online: 2020-07-22

Avaliação do biomarcador CTX-II em pacientes com ruptura do ligamento cruzado anterior: Estudo piloto*

Evaluation of the CTX-II Biomarker in Patients with Anterior Cruciate Ligament Tear: Pilot Study

Alexandre Pedro Nicolini[1] Nacime Salomão Barbachan Mansur[1] Juliana Luporini Dreyfuss[2] Benno Ejnisman[1] Moises Cohen[1] Diego Costa Astur[1]

[1] Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Centro de Traumatologia do Esporte, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
[2] Divisão de Biologia Molecular, Departamento de Bioquímica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência Alexandre Pedro Nicolini, MD, Rua Estado de Israel, 636, São Paulo, SP, 04022-001, Brasil (e-mail: apnicolini@uol.com.br).

Rev Bras Ortop 2021;56(3):326–332.

Resumo

Objetivo Quantificar a concentração urinária do biomarcador telopeptídeo C de ligação cruzada de colágeno de tipo II (*C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen*, CTX-II) em casos de lesão isolada do ligamento cruzado anterior (LCA), e comparar as concentrações observadas nessa população com um grupo controle composto por pacientes sem alterações metabólicas no joelho que possam levar à degeneração da cartilagem.

Métodos Este é um estudo piloto transversal com dois grupos: pacientes com ruptura do LCA e grupo controle (cada grupo era composto por 10 indivíduos do sexo masculino, com 18 a 35 anos de idade, e índice de massa corporal inferior a 30 kg/m^2). Nos dois grupos, as concentrações urinárias de um biomarcador relacionado à degradação do colágeno de tipo II (CTX-II) foram medidas. No grupo com ruptura do LCA, a relação entre o tempo pós-lesão e a quantidade do biomarcador também foi analisada.

Resultados Houve diferenças significativas nas concentrações urinárias de CTX-II entre o grupo LCA e o grupo controle ($p = 0{,}009$). Não foi observada relação significativa entre o tempo de lesão e a quantidade do biomarcador.

Conclusões Pacientes com lesão do LCA apresentaram maiores concentrações urinárias do biomarcador CTX-II do que aqueles sem lesão do LCA ($p = 0{,}009$). No entanto, não houve correlação entre a concentração desse biomarcador e o tempo decorrido após a lesão ($p > 0{,}05$).

Palavras-chave
- osteoartrite
- biomarcadores
- lesões do ligamento cruzado anterior

* *Trabalho desenvolvido no Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Centro de Traumatologia do Esporte, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*

recebido
12 de Novembro de 2019
aceito
02 de Março de 2020
Publicado on-line
Julho 22, 2020

DOI https://doi.org/10.1055/s-0040-1712139.
ISSN 0102-3616.

© 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract

Objective The aim of the present study was to quantify the urinary concentration of the C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen (CTX-II) biomarker in patients who suffered an isolated ACL injury, and to compare the concentrations found in this population with a control group of patients with no metabolic changes in the knee that could lead to cartilage degeneration.

Methods A cross-sectional pilot study was carried out in two groups: patients with ACL tears and a control group (each group with 10 male subjects, with an age range between 18 and 35 years, and body mass index below 30 kg/m^2). In both groups, urine concentrations of a biomarker related to the degradation of type-II collagen (CTX-II) was measured. For the group with ACL tears, a temporal relationship between the time after the injury and the amount of the biomarker was also examined.

Results There were significant differences in the concentrations of urinary CTX-II between the ACL group and the control group ($p = 0.009$). No significant relationship was observed between the time after the injury and the quantity of the biomarker.

Conclusions Patients with ACL injury had higher concentrations of urinary CTX-II biomarker than those with no ACL injury ($p = 0.009$). However, there was no correlation between the concentration of this biomarker and the elapsed time after the injury ($p > 0.05$).

Keywords
- osteoarthritis
- biomarkers
- anterior cruciate ligament injuries

Introdução

A lesão do ligamento cruzado anterior (LCA) causa instabilidade no joelho. Outras lesões intra-articulares geralmente acompanham as lesões do LCA, em especial as lesões de cartilagem e meniscos. O tratamento dessas lesões envolve reconstrução cirúrgica para restabelecimento da anatomia e biomecânica do ligamento nativo, o que atenua os sintomas e permite o retorno à atividade.[1]

Uma das principais sequelas pós-operatórias da lesão do LCA não é completamente eliminada após a reconstrução do ligamento: o desenvolvimento de osteoartrite (OA) do joelho. Em média, os sinais e sintomas surgem de 10 a 15 anos após a reconstrução ligamentar, com incidência entre 0% e 86% dos casos.[2–6]

O diagnóstico de OA é clínico. As técnicas de diagnóstico por imagem têm baixa sensibilidade e especificidade para detectar alterações em estágios iniciais e monitorar a progressão da doença durante o acompanhamento em curto prazo. As alterações radiográficas são visualizadas em média dois anos após o início da doença.[1,6] A ausência de um padrão de medida universal com boa sensibilidade e especificidade dificulta a determinação dos processos degenerativos em estágio inicial após a lesão ou a reconstrução do LCA; assim, uma modalidade de triagem mais precisa em curto prazo é desejável.[4] O uso de biomarcadores permite a medida precoce e não invasiva dos processos degenerativos da cartilagem. Esses marcadores bioquímicos do tecido conjuntivo são liberados na circulação sistêmica, e podem ser medidos no sangue, na urina, ou no fluido sinovial. Um dos principais biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico da OA é o telopeptídeo C de ligação cruzada de colágeno de tipo II (*C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen*, CTX-II).[7–11] Esse biomarcador é liberado durante o processo dinâmico de degeneração do colágeno de tipo II, e, consequentemente, é correlacionado à destruição e à formação de cartilagem.[8,12–18] Mouritzen et al[19] mostraram que o CTX-II tem especificidade para a OA do joelho. Acredita-se que o trauma por rotação e o sangramento intra-articular associados à ruptura do LCA causem uma alteração metabólica aguda da cartilagem e do osso subcondral, levando ao início da degeneração em longo prazo da cartilagem articular. Um dos biomarcadores desse processo é o CTX-II.[8]

Nenhum estudo da literatura avaliou a correlação do biomarcador CTX-II em uma amostra homogênea com lesão isolada do LCA, o que torna o presente estudo único e inovador. O objetivo deste trabalho foi quantificar a concentração urinária do biomarcador CTX-II em pacientes com lesão isolada do LCA e comparar os valores encontrados nessa população com um grupo controle de pacientes sem lesão no joelho. Nossa hipótese era a de que as concentrações de CTX-II na urina seriam maiores em pacientes com ruptura do LCA, e, portanto, o biomarcador seria útil como indicador prognóstico do desenvolvimento da OA.

Métodos

Delineamento Experimental

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição do autor, e foi um estudo piloto transversal, observacional, de centro único, que comparou a presença de um biomarcador urinário da degradação de colágeno de tipo II em pacientes com lesão do LCA do joelho e pacientes saudáveis sem lesão no joelho (grupo controle).

Entre junho de 2017 e fevereiro de 2018, 10 indivíduos do sexo masculino com histórico de lesão isolada do LCA (Grupo 1–tratamento) e 10 homens sem histórico de lesão do ligamento do joelho (Grupo 2–controle) foram avaliados e incluídos no estudo.

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

Os critérios de inclusão foram: sexo masculino; idade entre 18 e 35 anos; índice de massa corporal (IMC) inferior a 30 kg/m^2; lesões isoladas do LCA ou ausência de lesões no joelho; e sujeitos não praticantes de esportes, pois alguns estudos prévios sugerem aumento de CTX-II após a atividade física em determinadas condições.[20,21] Os critérios de exclusão foram: sexo feminino; presença de doença degenerativa do joelho ou outra doença articular; doenças sistêmicas, autoimunes ou infecciosas; outras lesões no ligamento do joelho; história de cirurgia no joelho; lesões do menisco ou cartilagem (os casos de hematoma ósseo à ressonância magnética não foram considerados lesões de cartilagem, tendo sido incluídos no estudo); qualquer tratamento cirúrgico prévio do LCA; e uso de anti-inflamatórios não esteroides por pelo menos um mês antes da avaliação. Esses critérios de seleção procuram tornar a amostra o mais homogênea possível, com o menor risco de OA idiopática ou outras patologias, como a osteoporose.

Os pacientes foram escolhidos dentre a população ambulatorial com achados clínicos e radiológicos da ruptura do LCA. As manobras de gaveta anterior, Lachman e *pivot shift* foram utilizadas durante o exame físico, juntamente com a confirmação diagnóstica por ressonância magnética da ruptura do LCA nos indivíduos do Grupo 1. Essas avaliações foram realizadas pouco antes da coleta de urina, excluindo todas as patologias que poderiam interferir na análise (lesões de menisco ou cartilagem, osteoartrite). O tempo máximo pós-lesão foi estabelecido em 2 anos.

Coleta de Amostra de Urina

A coleta única e simples de urina foi realizada em todos os participantes seguindo o mesmo protocolo asséptico: após a esterilização tópica da região genital, o jato médio da primeira micção do dia ou da micção duas horas após a micção anterior (exatamente como descrito no manual de instruções do kit para dosagem de CTX-II) foi coletado (desprezando-se o primeiro e o último jatos) em recipiente estéril. Essas amostras de urina foram mantidas em ambiente refrigerado por no máximo 12 horas antes da centrifugação, e congeladas a -20 °C pelo período (de 1 semana a 7 meses) anterior à análise. No grupo LCA, a amostra de urina foi obtida na primeira consulta, antes de qualquer tratamento.

Urinálise e Presença de CTX-II

As amostras de urina foram descongeladas simultaneamente à temperatura ambiente por trinta minutos antes da mensuração quantitativa do CTX-II. Cada amostra foi submetida a um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA, Elabscience, Houston, TX, Estados Unidos).Este kit usou o princípio de ELISA em sanduíche para análise de amostras.Nessa metodologia, a placa de ELISA é revestida com um anticorpo específico contra CTX-II humano. As amostras coletadas (urina) foram adicionadas aos poços da placa e homogeneizadas com o anticorpo específico, formando um conjugado (complexo antígeno–anticorpo).

A seguir, um anticorpo de detecção biotinilado específico para o conjugado de Avidina-Peroxidase de raiz-forte (*horseradish peroxidase*, HRP) foi adicionado à placa e incubado. Os componentes livres foram removidos por lavagem.A solução de substrato foi adicionada a cada poço, e apenas os poços com CTX-II/conjugado humano desenvolvem cor azul. A reação enzima–substrato foi interrompida pelo acréscimo de solução de parada, e a cor ficou amarela. Imediatamente depois, a densidade óptica (DO) foi medida por espectrofotometria em comprimento de onda de 450 ± 2 nm (espectrômetro EZ Read 400 Biochrom, Cambourne, Cambridge, Reino Unido). O valor de DO é proporcional à concentração de CTX-II humano presente na amostra. O cálculo da concentração de CTX-II nas amostras foi então realizado, comparando-se os valores calculados com base em uma curva padrão.

De acordo com o fabricante, as especificações do teste ELISA para detecção de degradação do colágeno de tipo II (kit CTX-II) são as seguintes: sensibilidade: 0,10 ng/mL; faixa de detecção: de 0,16 ng/mL a 10 ng/mL; reprodutibilidade: coeficiente de variação $< 10\%$.

Todas as análises foram realizadas simultaneamente no mesmo laboratório (Divisão de Biologia Molecular) e no mesmo equipamento.Os resultados foram avaliados e comparados entre os grupos.

Análise Estatística

Em uma síntese estatística (média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo), foram descritas as características dos pacientes e as concentrações de biomarcador em cada grupo. Pelo teste de Mann-Whitney, comparou-se a concentração de CTX-II entre os grupos, e pela correlação de Spearman, avaliou-se a relação entre o tempo de lesão e a presença de CTX-II na urina. O valor de p inferior a 5% (0,05) definiu a diferença estatisticamente significativa.

Resultados

Os pacientes do grupo LCA tinham idade média de 20,8 anos e IMC médio de 25 kg/m^2. Os pacientes do grupo controle tinham idade média de 28,2 anos e IMC médio de 24,5 kg/m^2. Os indivíduos do grupo LCA eram mais jovens do que os do grupo controle ($p < 0{,}001$), e não houve diferença significativa entre os grupos em termos de IMC ($p > 0.05$) (►**Tabela 1**).

O valor médio de CTX-II no grupo LCA foi de $8{,}9 \pm 0{,}7$ ng/mL (intervalo: 7,7 ng/mL a 9,8 ng/mL), maior do que o observado no grupo controle, de $6{,}7 \pm 2{,}6$ ng/ml (intervalo: 0,7 ng/mL a 9,4 ng/mL; $p = 0{,}009$) (►**Tabela 2** e ►**Figura 1**). O tempo pós-lesão variou entre 2 e 18 meses, e não houve diferença entre essa variável e o nível de CTX-II nos pacientes do grupo LCA ($p = 0{,}521$; r = -0,231) (►**Figura 2** e ►**Tabela 1**).

Discussão

Nossa hipótese foi apoiada pelos resultados do presente estudo. Indivíduos com ruptura do LCA apresentaram concentração significativamente maior de CTX-II na urina do que indivíduos sem lesão ($p = 0{,}009$), independente do tempo após sua ocorrência. Esse achado apoia a ideia de que as alterações metabólicas na cartilagem articular que ocorrem logo após a ruptura do LCA parecem predispor os pacientes à

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

Tabela 1 Características descritivas avaliadas de acordo com o grupo e resultados dos testes comparativos

Variável	Grupos		Total	Valor de *p*
Idade (anos)	Controle (n = 10)	Ligamento cruzado anterior (n = 10)	(n = 20)	< **0,001**
Média ± desvio padrão	28,2 ± 3,8	20,8 ± 2,6	24,5 ± 5	
Mediana (valor mínimo; valor máximo)	28,5 (22; 35)	20 (18; 25)	24 (18; 35)	
Índice de massa corporal (kg/m^2)				**0,853**
Média ± desvio-padrão	24,5 ± 3,4	25 ± 2,3	24,8 ± 2,8	
Mediana (valor mínimo; máximo)	24,5 (18; 29)	24 (22; 29)	24 (18; 29)	
Tempo após a lesão (meses)				
Média ± desvio-padrão		6,8 ± 4,7	6,8 ± 4,7	
Mediana (valor mínimo; valor máximo)		5,5 (2; 18)	5,5 (2; 18)	

Tabela 2 Análise quantitativa do biomarcador urinário CTX-II em cada grupo e resultados dos testes comparativos

	Concentração Urinária de CTX-II (ng/mL)						
Grupos	**n**	**Média**	**Desvio padrão**	**Mediana**	**Valor mínimo**	**Valor máximo**	**Valor de *p***
LCA (1)	10	8,9	0,7	9	7,7	9,8	
Controle (2)	10	6,7	2,6	7,2	0,7	9,4	0,009
Total	20	7,8	2,1	8,4	0,7	9,8	

Abreviaturas: CTX-II, *C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen* (telopeptídeo C de ligação cruzada de colágeno de tipo II), LCA, ligamento cruzado anterior.

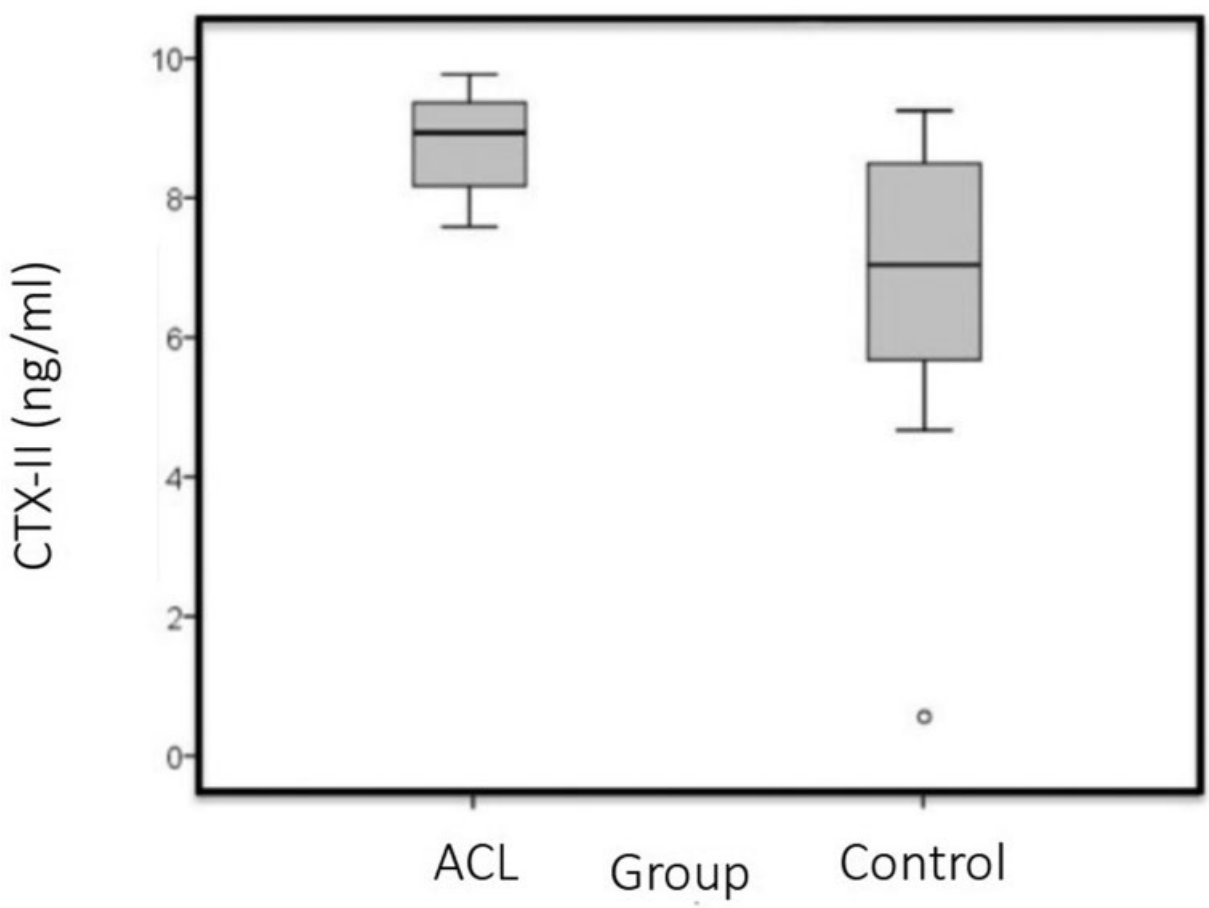

Fig. 1 Valor médio de telopeptídeo C de ligação cruzada de colágeno de tipo II (*C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen*, CTX-II): grupo ligamento cruzado anterior (LCA) *versus* grupo controle. O valor médio de CTX-II no grupo LCA foi de 8,9 ± 0,7 ng/mL (intervalo: 7,7 ng/mL a 9,8 ng/mL), que foi maior em comparação ao valor do grupo controle, de 6,7 ± 2,6 ng/mL (intervalo: 0,7 ng/mL a 9,4 ng/mL) ($p = 0,009$).

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

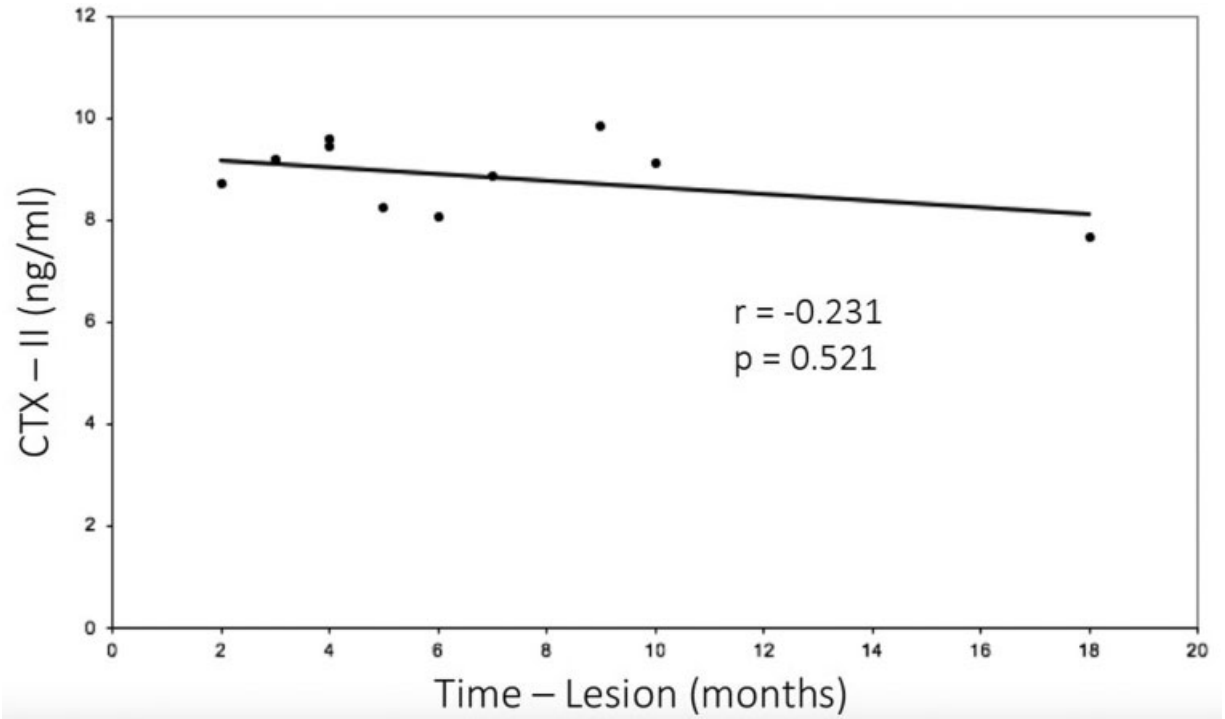

Fig. 2 Relação entre o tempo pós-lesão e a concentração de telopeptídeo C de ligação cruzada de colágeno de tipo II (*C-terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen*, CTX-II). Não houve diferença entre o tempo pós-lesão e a concentração de CTX-II nos pacientes do grupo LCA ($p = 0{,}521$; r = -0,231).

patologia degenerativa do joelho, como observado em estudos anteriores.[4,14,15,17,22–25]

Interleucinas (IL-6, IL-8) e metaloproteases da matriz (MPM-3 e MPM-13) são algumas das citocinas consideradas intimamente relacionadas à degradação do colágeno de tipo II.[1,5] Em média, a OA se torna sintomática e impede o paciente de realizar atividades de 10 a 15 anos após o primeiro evento traumático.[7,9,12] No entanto, esse processo degenerativo não afeta todos os pacientes com histórico de ruptura do LCA, como mostra a ampla gama de incidência nessa população (0% a 86%).[2–6]

Até agora, não havia um marcador prognóstico confiável que pudesse ser detectado precocemente para esse processo. O CTX-II, um marcador estabelecido de ruptura da cartilagem de tipo II, pode ser medido no sangue, no fluido sinovial e na urina porque a molécula não é alterada pela filtração renal. A vantagem da medida urinária é a facilidade de coleta. Além disso, por ser considerado um biomarcador da gravidade da doença, de acordo com a classificação de carga da doença, investigativa, prognóstica, de eficácia da intervenção e diagnóstica (*burden of disease, investigative, prognostic, efficacy of intervention and diagnostic*, BIPED),[10] a correlação entre a severidade das alterações degenerativas da OA e as concentrações dos biomarcadores CTX-II apoia seu uso como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica.[10,25–27]

Devido às características intrínsecas de cada método de quantificação de biomarcadores (fabricante, sexo do paciente, idade e IMC, e articulação estudada), não existem valores uniformes ou de referência descritos na literatura; até mesmo as unidades de medida diferem de acordo com o kit utilizado.[19] Diversos biomarcadores da quantificação da inflamação, como proteína da matriz oligomérica cartilaginosa (PMOC), produtos de degradação de agrecana (ARGS) ou mesmo citocinas inflamatórias, têm sido associados a processos degenerativos na cartilagem do joelho.[5] Apesar dessa variabilidade na análise de biomarcadores, estudos anteriores concluíram que há um aumento quantitativo de biomarcadores após lesão do LCA.[3,24] No entanto, esses estudos não controlaram a lesão isolada do LCA, o estágio da doença, ou o uso do mesmo biomarcador.

Em estudos anteriores sobre CTX-II e OA, Garnero et al[28] compararam 67 pacientes com OA do joelho e 67 indivíduos saudáveis, e encontraram uma diferença significativa entre os dois grupos em relação ao valor urinário de CTX-II (valor médio: 431 ng/mmol Creatinina e 345 ng/mmol Cr, respectivamente). Em outro estudo, comparando 17 indivíduos saudáveis a 329 pacientes com qualquer tipo de lesão no joelho (lesão em LCA/lesão em LCA combinada a ruptura de outro ligamento ou do menisco, ou ruptura isolada do menisco), Lohmander et al[18] observaram uma diferença significativa na medida sérica de CTX-II (média: 1,4 ng/mL e 9,5 ng/mL, respectivamente). Saberi Hosnijeh et al,[29] em um grande estudo de coorte, avaliaram 1.335 participantes com e sem OA e a relação com vários biomarcadores, inclusive CTX-II; esses autores demonstraram valores de CTX-II de 2,4 ng/mmol Cr no grupo que desenvolveu OA, e 2,27 ng/mmol Cr no grupo sem OA (uma diferença pequena, mas significativa).

O presente estudo mediu apenas as concentrações pré-operatórias de CTX-II na urina; portanto, nosso estudo é único em seu objetivo de identificar um biomarcador prognóstico precoce da OA. Dois outros estudos quantificaram CTX-II após a reconstrução cirúrgica do ligamento. Larsson

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

et al[26] não encontraram diferença nas concentrações de biomarcadores CTX-II no soro, na urina e no fluido sinovial ao comparar os valores antes e após a cirurgia. Chmielewski et al[8] realizaram medidas seriadas de CTX-II na urina após a cirurgia, e descobriram que a concentração diminuiu com o passar do tempo.

No entanto, para demonstrar a especificidade de um biomarcador e seu poder prognóstico, a homogeneidade da amostra é crucial. Além disso, os marcadores devem ser medidos com precisão e reprodutibilidade, com coeficientes de variação inferiores a 10%. Como as características dos pacientes, como sexo, idade e IMC, são variáveis, é necessário minimizar a variabilidade entre os grupos comparados ou estratificar o estudo de acordo com a variável analisada. O presente estudo é único em sua metodologia, pois tivemos o cuidado de avaliar apenas pacientes com lesão isolada do LCA, estabelecendo a especificidade desse biomarcador para a degeneração da cartilagem após essa lesão em um grupo homogêneo. De acordo com Deshpande et al,[30] o risco de OA em homens não obesos com menos de 35 anos é inferior a 1%.

A tendência temporal da concentração do biomarcador CTX-II também foi avaliada. No entanto, nenhuma tendência estatisticamente significativa foi encontrada ($p > 0{,}05$). Um dos critérios de inclusão no estudo foi uma lesão ocorrida no máximo 2 anos antes da inscrição, e o tempo pós-lesão variou entre 2 e 18 meses. A ausência de uma tendência temporal pode ser explicada de duas maneiras: a pequena população amostral e a possibilidade de ocorrência de degradação do colágeno de tipo II após o trauma mais cedo do que o analisado por nosso estudo. Esses níveis podem permanecer cronicamente elevados, a menos que ocorra um novo evento, inclusive tratamento cirúrgico ou alguma outra terapia não cirúrgica.[26]

Apesar de nossos critérios de inclusão terem sido projetados para a identificação de pacientes demograficamente semelhantes, houve uma diferença significativa entre as idades médias dos grupos. O grupo controle apresentou uma média de idade maior ($28{,}2 \pm 3{,}8$ anos) do que o grupo ACL ($20{,}8 \pm 2{,}6$ anos). Se o resultado fosse o oposto, poderíamos considerar esse viés importante, uma vez que os valores de CTX-II aumentam em pacientes mais velhos.

Reconhecemos as limitações do presente estudo. Este estudo piloto transversal fez uma avaliação estatística da concentração de biomarcadores em um grupo com lesão e um grupo controle.Sabe-se que as concentrações de biomarcadores mudam com o tempo e o estágio da degeneração da cartilagem. Além disso, sabe-se que as concentrações de biomarcadores variam com as intervenções cirúrgicas e/ou clínicas.[8,26] Estudos prospectivos tendem a gerar melhores informações sobre as tendências temporais das concentrações de biomarcadores e sua gravidade patológica. Outra limitação deste estudo é o pequeno tamanho da amostra ($n = 20$). Embora essa limitação possa reduzir a robustez das conclusões, o tamanho da amostra forneceu amplo poder para a geração de resultados estatisticamente significativos. Um estudo com amostra maior, analisando mais indivíduos, obterá dados mais conclusivos e poderá elucidar melhor as alterações das concentrações de CTX-II ao longo do tempo. A última limitação é a exclusão de pacientes do sexo feminino, pois o principal objetivo dos critérios de seleção era homogeneizar a amostra. Essa análise será necessária em estudos futuros com amostras maiores e indivíduos de ambos os sexos.

Novos estudos podem elucidar melhor como inibir o processo de degeneração da cartilagem após lesão do LCA ou outras doenças articulares. A medida do biomarcador pode desempenhar um papel importante para atingir esse objetivo, pois auxilia o diagnóstico precoce de alterações metabólicas, tanto qualitativa quanto quantitativamente, em termos de gravidade da doença. Por fim, podem ser usados para a avaliação da eficácia de tratamentos.

Perspectiva

Estudos anteriores mostraram que os níveis de citocinas inflamatórias aumentam após a ruptura do LCA, e que esse fenômeno pode estar associado à OA.[2–4,17,24] Outra maneira de demonstrar uma alteração no metabolismo da cartilagem após trauma no joelho é usar biomarcadores, como PMOC e CTX-II.[5,15] A importância deste estudo é mostrar o aumento da concentração de CTX-II após a ruptura do LCA, e outras pesquisas estão sendo conduzidas após esses resultados. Isso também pode auxiliar outras patologias, como lesões de menisco ou cartilagem, e outras lesões ligamentares. Também pode ser interessante para analisar ou comparar técnicas cirúrgicas, medicamentos ou intervenções para prevenção de OA. O CTX-II, entre outros biomarcadores, tem a vantagem de ser medido na urina; portanto, é uma maneira fácil e não invasiva de mostrar e acompanhar a formação e degradação da cartilagem.

Conclusão

Pacientes com lesão do LCA apresentaram concentrações maiores de CTX-II na urina do que indivíduos sem lesão do LCA ($p = 0{,}009$). No entanto, não houve correlação entre a concentração desse biomarcador e o tempo decorrido após a lesão ($p > 0{,}05$).

Suporte Financeiro
Não houve suporte financeiro de fontes públicas, comerciais, ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesses
Os autores não têm conflito de interesses a declarar.

Referências

1 Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, et al. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. Am J Sports Med 2016;44(06): 1502–1507
2 Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(Suppl 2):ii78–ii81
3 Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. Arthritis Rheum 2003;48(11):3130–3139

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

4 Bigoni M, Sacerdote P, Turati M, et al. Acute and late changes in intraarticular cytokine levels following anterior cruciate ligament injury. J Orthop Res 2013;31(02):315–321
5 Palmieri-Smith RM, Wojtys EM, Potter HG. Early Cartilage Changes After Anterior Cruciate Ligament Injury: Evaluation With Imaging and Serum Biomarkers-A Pilot Study. Arthroscopy 2016;32(07): 1309–1318
6 Wang X, Bennell KL, Wang Y, et al. Tibiofemoral joint structural change from 2.5 to 4.5 years following ACL reconstruction with and without combined meniscal pathology. BMC Musculoskelet Disord 2019;20(01):312
7 Cohen M, Amaro JT, Ejnisman B, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction after 10 to 15 years: association between meniscectomy and osteoarthrosis. Arthroscopy 2007;23(06):629–634
8 Chmielewski TL, Trumble TN, Joseph AM, et al. Urinary CTX-II concentrations are elevated and associated with knee pain and function in subjects with ACL reconstruction. Osteoarthritis Cartilage 2012;20(11):1294–1301
9 Oiestad BE, Holm I, Aune AK, et al. Knee function and prevalence of knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study with 10 to 15 years of follow-up. Am J Sports Med 2010;38(11):2201–2210
10 Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, et al. Osteoarthritis Biomarkers Network. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. Osteoarthritis Cartilage 2006;14(08):723–727
11 Fosang AJ, Stanton H, Little CB, Atley LM. Neoepitopes as biomarkers of cartilage catabolism. Inflamm Res 2003;52(07): 277–282
12 Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. Am J Sports Med 2009;37(07):1434–1443
13 Mobasheri A, Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. Biomarkers 2015;20(08):513–518
14 Cameron M, Buchgraber A, Passler H, et al. The natural history of the anterior cruciate ligament-deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratan sulfate concentrations. Am J Sports Med 1997;25(06):751–754
15 Harkey MS, Luc BA, Golightly YM, et al. Osteoarthritis-related biomarkers following anterior cruciate ligament injury and reconstruction: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2015;23(01):1–12
16 Ajuied A, Wong F, Smith C, et al. Anterior cruciate ligament injury and radiologic progression of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Am J Sports Med 2014;42(09): 2242–2252
17 Higuchi H, Shirakura K, Kimura M, et al. Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. Int Orthop 2006;30(01):43–47
18 Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. Am J Sports Med 2007;35(10):1756–1769
19 Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, Tankó LB, Christiansen C. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index. Ann Rheum Dis 2003;62(04):332–336
20 Jorge PB, Sprey JW, Runco GM, Lima MV, Severino NR, Santili C. Diferença na degeneração articular de acordo com o tipo de esporte. Rev Bras Ortop 2019;54(05):509–515
21 Severino RM, Jorge PB, Martinelli MO, de Lima MV, Severino NR, Duarte Junior A. Análise dos níveis séricos do biomarcador CTX-II em atletas profissionais como fator preditivo de degradação articular. Rev Bras Ortop 2015;50(03):331–335
22 Wu W, Billinghurst RC, Pidoux I, et al. Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. Arthritis Rheum 2002;46(08):2087–2094
23 Nelson F, Billinghurst RC, Pidoux I, et al. Early post-traumatic osteoarthritis-like changes in human articular cartilage following rupture of the anterior cruciate ligament. Osteoarthritis Cartilage 2006;14(02):114–119
24 Irie K, Uchiyama E, Iwaso H. Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee. Knee 2003; 10(01):93–96
25 Davis HC, Spang JT, Loeser RF, et al. Time between anterior cruciate ligament injury and reconstruction and cartilage metabolism six-months following reconstruction. Knee 2018;25(02): 296–305
26 Larsson S, Struglics A, Lohmander LS, Frobell R. Surgical reconstruction of ruptured anterior cruciate ligament prolongs trauma-induced increase of inflammatory cytokines in synovial fluid: an exploratory analysis in the KANON trial. Osteoarthritis Cartilage 2017;25(09):1443–1451
27 Kraus VB, Hargrove DE, Hunter DJ, Renner JB, Jordan JM. Establishment of reference intervals for osteoarthritis-related soluble biomarkers: the FNIH/OARSI OA Biomarkers Consortium. Ann Rheum Dis 2017;76(01):179–185
28 Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas PD, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. Ann Rheum Dis 2001;60(06):619–626
29 Saberi Hosnijeh F, Siebuhr AS, Uitterlinden AG, et al. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. Arthritis Res Ther 2016;18:81
30 Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68(12):1743–1750

 © 2020. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.