Tópicos de interesse para o especialista

Uso prático da Calprotectina fecal na Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Andréa Vieira

Na DII é fundamental a monitorização frequente dos pacientes para determinar a eficácia do tratamento, gravidade da doença, riscos de complicações, eventual associação com outras doenças. A avaliação direta da mucosa por meio da ileocolonoscopia ainda é o padrão ouro para este fim, entretanto trata-se de procedimento invasivo, dispendioso, consome tempo, pode trazer complicações aos pacientes e gerar desconforto¹.

Índices clínicos de atividade são frequentemente utilizados com esta proposta, porém sua acurácia é comprometida pela substancial subjetividade e pobre correlação com índices endoscópicos. Marcadores bioquímicos como a Proteína C Reativa (PCR) são importantes na prática clínica, mas tem sensibilidade limitada, particularmente na Retocolite ulcerativa(RCU)².

A mucosa intestinal inflamada contém neutrófilos em abundância, assim avaliar os grânulos derivados dos neutrófilos, por meio dos marcadores fecais, como a calprotectina, parece ser atualmente a melhor maneira não invasiva de acessar a inflamação do intestino³.

A calprotectina é uma proteína ligada ao cálcio e ao zinco que tem várias funções como atividade anti bacteriana e anti fúngica, inibição das metaloproteinases e indução da apoptose. Este marcador é estável nas fezes por uma semana, em temperatura ambiente, e

pode ser medido por meio de teste de ELISA usando menos do que 5 gramas de fezes. Inúmeros estudos têm demonstrado forte relação da calprotectina fecal com a atividade inflamatória do intestino^{1,3}.

Dentre as aplicações clínicas da calprotectina fecal (figura 1) é importante destacar que ela é considerada o melhor método para diferenciar a Síndrome do Intestino irritável (SII) de outras doenças orgânicas⁴. Na própria DII sabemos que os sintomas podem mimetizar ou sobrepor a SII. A utilização deste marcador não invasivo pode reduzir a necessidade de realizar endoscopia, bem como eventual escalonamento do tratamento^{5,6,7}. Nestes casos observa-se que os valores de calprotectina são inferiores aqueles apresentados pelo paciente quando entra em remissão⁴.

Porém é importante salientar que algumas condições que não relacionadas a DII podem elevar a calprotectina fecal (Tabela 1)¹. Por outro lado, quando se compara a DC e a RCU a maioria dos trabalhos não demonstram diferenças significativas nos valores da calprotectina fecal^{8,9,10}. Há um estudo que mostrou ótima correlação da calprotectina e achados anormais da radiologia do intestino delgado (sensibilidade de 100 % e especificidade de 91%)¹¹. Entretanto outra série evidenciou que a correlação da calprotectina com o score endoscópico e histológico foi maior no colon do que com o intestino delgado¹². Assim, ainda fazem-se necessários mais estudos para definir o ideal Cut off para utilizar a calprotectina fecal como marcador de atividade no intestino delgado.

A comparação da calprotectina e índices de atividade endoscópica tem demonstrado bons resultados em vários estudos com sensibilidade variando de 60,4% a 100%.^{1,13} Desta forma, podemos concluir que os marcadores fecais ajudam na monitorização da atividade inflamatória na DII^{1,13}.

Valores muito elevados de calprotectina em pacientes com RCU, em especial nos graves e que são internados, tem correlação diretamente proporcional ao risco de colectomia. Tal achado foi demonstrado em 2009 em um estudo que envolveu 90 pacientes¹⁴.

Os marcadores fecais também estão sendo avaliados como uma ferramenta de monitoramento para avaliar a resposta ao tratamento. Algumas análises pontuam queda estatisticamente significativa da calprotectina em pacientes que recebem tratamento, principalmente com infliximabe, e atingem a remissão, chegando a normali-

zar os valores. Essa observação pode ter uma aplicação clínica significativa permitindo avaliação precoce da resposta ao tratamento e a rápida identificação de pacientes com necessidade de intensificação da dose ou mudança terapêutica^{15,16}.

Outro trabalho avaliou pacientes em remissão profunda sustentada dosando calprotectina a cada 4 semanas. Pacientes que recidivaram, apresentaram valores de calprotectina acima de 300mg/kg três meses antes da crise. Neste estudo, duas dosagens consecutivas de calprotectina, com intervalo de um mês, apresentaram os melhores resultados de sensibilidade; 61,5%; e especificidade; 100%; para prever a recidiva¹⁷.

A calprotectina também vem sendo estudada como potente biomarcador de recorrência pós operatória. Sabe-se que os níveis de calprotectina tendem a se normalizar dois meses após a cirurgia, com subsequente elevação na recorrência da inflamação intestinal, com sensibilidade, demonstrada em alguns estudos, que variou de 75 a 67%, e especificidade de 72%^{18,19}.

Por fim, tem-se atribuído a calprotectina outra aplicação de ser indicador de bolsite. Em análise de pacientes pediátricos submetidos a proctocolectomia, valores de calprotectina acima de 300 ug/g apresentaram sensibilidade de 57% e especificidade de 92% em prever inflamação na bolsa²⁰.

Podemos concluir que, de fato, a calprotectina fecal tem várias aplicações clínicas e seu uso pode diminuir significativamente a necessidade de procedimentos invasivos para o diagnóstico e monitoramento da DII. Porém, é necessário otimizar o uso dos marcadores fecais e explorar algumas áreas que ainda temos dúvidas como: melhor momento para realizar o teste após a indução da remissão, os valores ideais de Cut off, bem como interpretar sua variabilidade.

Fig 1: principais aplicações da calprotectina fecal

Tabela 1: Condições não relacionadas a DII que elevam calprotectina

Categoria	Condição
Infecção	Diarreia infecciosa
Inflamação	Diverticulite Colite microscópica Enterite/Colite Eosinofílica Enteropatia autoimune Doença Celíaca não tratada
Neoplasia	Gastrointestinal
Drogas	IBP/AINH
Miscelânea	Úlcera péptica Cirrose Polipose juvenil

Referências bibliográficas

1. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:742-756.
2. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011;140:1817-1826.
3. Burri E, Beglinger C, Lehmann FS. Monitoring of therapy for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86(1):1-5.
4. Otten CM, Kok L, Witterman BJ, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel disease.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-431.
6. Sutherland AD, Geary RB, Frizelle FA. Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1283-1291.
7. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North America*. 2012;41:483-495.
8. Schroeder O, Naumann M, Shastri Y, et al. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1035-1042.
9. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35:642-647.
10. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin Complements Routine laboratory Investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:756-759.
11. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:615-621.
12. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1221-1229.
13. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, Steinwurz F, Rossini LGB, Candelária PA. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory, parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Research Notes*. 2009; 2:221.
14. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 673-678.
15. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic

- disease activity in monitoring anti- TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:1392–1398.
19. af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:528–537.
 20. Vos MD, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2111–2117.
 21. Lobaton T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1034–1042.
 22. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17–22.
 23. Pakarinen MP, Koivusalo A, Natunen J, et al. Fecal calprotectin mirrors inflammation of the distal ileum and bowel function after restorative proctocolectomy for pediatric-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:482–486.