ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2006

Avaliação da IgG Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (CCP) em Doentes Com Artrite Reumatóide, Outras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo e Controlos Saudáveis

Ana Maria Pereira*, Abília Bodas*, Joselina Barbosa†, Miguel Bernardes‡, Luís Delgado§
*Serviços de *Imunologia e ‡Reumatologia do Hospital de São João, Porto; †Serviço de Higiene e Epidemiologia e §Serviço e Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

Introdução: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune sistémica, representando uma das mais graves e potencialmente incapacitantes formas de artrite. Avaliámos neste trabalho a pesquisa e quantificação dos anticorpos IgG para o Péptido Citrulinado Cíclico (IgG anti-CCP), um novo marcador para o diagnóstico da AR, usando um método imunoenzimático.
Métodos: A quantificação da IgG anti-CCP foi realizada usando um método imunoenzimático, a da proteína C reactiva (PCR) e factor reumatóide (FR) por imunonefelometria e os anticorpos anti-queratina (AKA) por imunofluorescência indirecta. Estudámos a sensibilidade, a especificidade e o valor predictivo do teste no diagnóstico da AR, comparando-o com o FR e anticorpos AKA. Incluímos 33 doentes com AR, 24 com outras doenças reumáticas (doenças difusas do tecido conjuntivo - DDTC: Lúpus Eritematoso Sistémico n=10, Síndrome de Sjögren n=3, Esclerose Sistémica n=6 e Artrite Indiferenciada n=5) e 30 Controlos.
Resultados: Na AR a concentração de IgG anti-CCP foi significativamente superior à das outras doenças reumáticas (mediana 188,7U versus 0,30U p<0,001) e também à dos controlos (1,35U), enquanto que estes dois últimos não diferiram entre si (p=0,573). Encontrámos uma correlação significativa entre o FR e a IgG anti-CCP no total de amostras estudadas (rho=0,698; n=87; p<0,001) bem como na AR. Quando comparámos a AR às outras doenças reumáticas, a sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos foram: IgG anti-CCP 76/83%, FR 76/71% e AKA 48/63%. O valor preditivo positivo para o diagnóstico de AR foi de 0,86 para a IgG anti-CCP, 0,78 para o FR e 0,64 para a AKA.
Conclusão: Em doentes com AR a pesquisa de anticorpos IgG anti-CCP por ELISA apresenta uma sensibilidade diagnóstica tão elevada quanto o factor reumatóide, mas com melhor especificidade, afigurando-se como um teste muito útil no diagnóstico diferencial de uma poliartrite.
Palavras-chave: auto-imunidade; artrite reumatóide; IgG anti-CCP; anti-queratina; factor reumatóide; proteína c reactiva; diagnóstico.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 20(1-2): 13-18

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma das mais graves e potencialmente incapacitantes formas de artrite. É uma doença poliarticular inflamatória crónica, em que o envolvimento extra-articular ou sistémico não é negligenciável. O atingimento compressivo do nervo mediano no túnel do carpo, a nodulose reumatóide, a poliserosite, a fibrose pulmonar, o envolvimento vasculítico dos nervos perifèricos e a amiloidose AA secundária fazem parte do espectro das complicações da doença. Algumas delas podem contribuir para uma diminuição franca da esperança de vida.

A prevalência de AR em caucasianos da América do Norte e Europa foi estimada em 1% para indivíduos com mais de 15 anos de idade, sendo 2 a 4 vezes maior nas mulheres (1). Em Portugal, dados de 2000, referem que haverá cerca de 100 000 casos, atingindo os dois sexos mas sendo mais frequente nas mulheres, sobretudo a partir dos 35-40 anos, não obstante poder manifestar-se em todas as idades (2) .

Embora a causa da AR seja desconhecida, há vários dados que sugerem que os eventos patogénicos na AR são muito complexos e multifactoriais. Há evidência de que a susceptibilidade genética (associada aos alelos HLA-DR4 e DR1), a resposta imunológica e uma série de mecanismos inflamatórios capazes de destruir os tecidos, associados a uma resposta de reparação, contribuem

para a evolução clínica da doença (1,3). A acumulação de células inflamatórias na membrana sinovial e a indução de erosões articulares são as principais características patológicas da doença, levando a perda funcional por danos estruturais graves.

O diagnóstico serológico da AR tem sido feito utilizando a detecção de diferentes auto-anticorpos circulantes, tais como os factores reumatóides (auto-anticorpos anti-IgG), anticorpos anti-queratina (AKA) ou anti-filagrina e, mais recentemente, auto-anticorpos que reconhecem epítopos citrulinados, como são exemplo os IgG para o Péptido Citrulinado Cíclico (4). Estes auto-anticorpos têm revelado interesse no diagnóstico precoce de uma poliartrite, altura em que uma percentagem menor de doentes que evoluirão para Artrite Reumatóide apresenta factores reumatóides e em que a indefinição do quadro clínico dificulta efectivamente o diagnóstico . Segundo a literatura a positividade da IgG para o Péptido Citrulinado Cíclico é de 77% na AR , entre 8 a 12% das doenças difusas do tecido conjuntivo e em menos de 2% em controlos saudáveis (5,6).

O objectivo deste trabalho foi avaliar comparativamente as características de um método de pesquisa e quantificação dos anticorpos IgG anti-CCP no soro de doentes com diagnóstico de AR, usando um método imunoenzimático. Para isso estudou-se a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo do teste, comparando-o com outros testes úteis na avaliação laboratorial das doenças reumáticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados doentes de ambos os sexos, seguidos na consulta de Reumatologia do Hospital S. João do Porto. A amostra foi constituída por 57 doentes seleccionados por ordem de chegada à consulta durante os primeiros seis meses do ano de 2004, posteriormente agregados pelo diagnóstico clínico à data da entrada da amostra no laboratório, em dois grupos:

Grupo I - 24 doentes com diagnóstico de DDTC, que não AR - Lúpus Eritematoso Sistémico (n=10), Síndrome de Sjögren (n=3), Esclerose sistémica (n=6) e Artrite indiferenciada (n=5);

Grupo II - 33 doentes com o diagnóstico de AR. Estes doentes apresentavam quadros clínicos bem definidos e diagnóstico feito com base nos critérios de classificação de AR do American College of Rheumatology (ACR) - pelo menos quatro de sete. Critérios: 1) Artrite de três ou mais articulações vistas por médico e com envolvimento simultâneo, com duração mínima de 6 semanas; 2) Artrite de articulações das mãos, incluindo punhos, com duração mínima de 6 se-manas; 3) Artrite simétrica (para interfalângicas e meta-carpofalângicas não necessariamente do mesmo dedo) com duração mínima de 6 semanas; 4) Rigidez matinal de 1 hora com duração mínima de 6 semanas; 5) Presença de factor reumatóide; 6) Nódulos reumatóides; 7) Alterações radiológicas sugestivas de AR.

Grupo III- Estudou-se também um grupo de controlo (indivíduos saudáveis), constituído por 30 soros existentes na seroteca do Serviço, provenientes de dadores de sangue de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 19 e os 47 anos.

As determinações foram realizadas em cada amostra de soro sem conhecimento do grupo clínico a que pertenciam.

Determinação da proteína C reactiva (PCR) e do factor reumatóide (FR)

A determinação quantitativa da PCR e do FR IgM foi realizada por imunonefelometria de partículas reforçadas, usando os sistemas BNII(TM) (hsCRP e N Latex RF, Dade Behring Inc.). O princípio deste método consiste na aglutinação de partículas de poliestireno (N Latex FR) revestidas com um imunocomplexo composto por IgG humana / IgG anti-humana (de ovelha) quando misturadas com as amostras que contêm FR. No caso da PCR, as partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal contra a PCR humana, quando misturadas com amostras que contêm PCR, formam também aglutinados. Em ambos os casos, a dispersão da luz é direccionada para um fotodetector e convertida em sinais eléctricos, a partir dos quais é determinada a concentração, pela utilização de uma curva de calibração. (Valores de referência, do fabricante: PCR: 0,0 - 0,5 mg/dl; FR: <30,0 UI/ml).

Pesquisa de anticorpos anti-queratina (AKA)

Para a pesquisa dos anticorpos anti-queratina foi utilizado um teste de imunofluorescência indirecta em esófago de rato (RA - Specific Keratin, EUROIMMUN® - Medizinische Labordiagnostika AG). Resumidamente, as amostras de soro diluídas 1/10 em tampão salino de fosfato (PBS) , são incubados sobre os cortes de esófago de rato durante 30'. Ao fim desse tempo faz-se uma lavagem com PBS e, numa segunda fase, os anticorpos potencialmente ligados ao substrato são identificados por anticorpos anti-IgG humana marcados com isotiocianato de fluoresceína (conjugado), tornando-se visíveis ao microscópio de epifluorescência (NIKON EFD - 3®).

A amostra é considerada positiva se houver uma fluorescência característica das microfibrilas tal como a observada no controlo positivo usado em cada sessão.

Doseamento de anticorpos IgG anti-CCP

Para a detecção de anticorpos IgG anti-CCP, utilizou-se o teste comercial QUANTA Lite(TM) CCP IgG ELISA, que é um ensaio imunoenzimático quantitativo de 2ª geração (INOVA Diagnostics, Inc.).

Este método utiliza como antigénio um péptido sintético cíclico e citrulinado que está ligado à superfície de uma placa de micropoços. Adicionam-se aos diferentes poços os calibradores, os controlos pré-diluídos e o soro diluído dos doentes. Os anticorpos IgG anti-CCP

presentes irão ligar-se ao antigénio imobilizado. A amostra não ligada é removida por lavagem e adiciona-se um conjugado anti-IgG humana marcado com uma enzima, a cada poço. Uma segunda incubação permite ao conjugado enzimático ligar-se aos anticorpos que tenham ficado ligados aos micropoços. Depois da segunda lavagem para retirar o excesso de conjugado, a actividade enzimática é medida adicionando um substrato cromogénico (TMB) que permite desenvolver uma cor que vai ser directamente proporcional à concentração dos anticorpos. Posteriormente o ensaio é avaliado por espectrofotometria, através de uma curva de calibração Absorvância vs Concentração e são calculados os valores da concentração dos anticorpos em cada amostra (Valores de referência, do fabricante: IgG anti-CCP <20 Unidades). O equipamento automático usado foi o MAGO PLUS (DIAMEDIX®). Todas as amostras foram testadas em duplicado.

Cálculo estatístico

Para verificar se as populações de onde foram retirados os grupos estudados seguiam uma distribuição normal, usou-se o Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov com Correção de Lilliefors. Para comparar amostras independentes foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney e para avaliar a independência entre variáveis foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado χ^2. A correlação entre variáveis foi estudada através do Coeficiente de Correlação de Spearman (rho). Foi utilizado sempre um nível de significância de 5%. Os resultados foram analisados utilizando a versão 12.0 do SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Calculámos também o valor predictivo positivo (VPP) dos diferentes auto-anticorpos para o diagnóstico de AR (VPP= nº de verdadeiros positivos a dividir pelo nº de testes positivos no total de amostras analisadas), bem como a sensibilidade (capacidade de identificar os casos de doença) e especificidade (capacidade de excluir as pessoas sem doença) para o diagnóstico de AR quando comparada com os controlos saudáveis e o grupo das outras doenças reumáticas.

RESULTADOS

Na totalidade foram estudadas 67 mulheres e 20 homens. Nos diferentes grupos predominou o sexo feminino (Tabela 1). No grupo de controlos saudáveis, a média das idades foi de 29 anos (±8,8), a do grupo I foi de 38 anos (±8,4) e a do grupo com AR foi de 42 anos (±7,6).

A mediana dos resultados obtidos para a PCR no grupo de controlos saudáveis, foi de 0,185mg/dl (0,02-0,68). No grupo I, a mediana foi de 0,410mg/dl (0,02-15,9). No grupo com AR, a mediana foi de 0,690mg/dl (0,02-9,07). A PCR foi significativamente diferente entre o grupo de controlos saudáveis e o grupo I (p=0,014) e entre o crupo de controlos saudáveis e o grupo com AR (p<0,001) não diferindo entre os dois grupos de doentes (p=0,196).

A mediana dos resultados obtidos para o FR no grupo de controlo, foi de 10,3UI/ml (10,3-181,0). No grupo I, a mediana foi de 10,3UI/ml (10,3-1160,0). No grupo com AR, a mediana foi de 173,0UI/ml (10,3-1280,0). Os dois grupos de doentes diferiram significativamente entre si (p=0,001) e do grupo controlo.

A pesquisa de anticorpos anti-queratina foi negativa em todas as amostras do grupo de controlos saudáveis. No grupo I foi positiva em 38% (9/24) das amostras estudadas e no grupo com AR foi positiva em 48% (16/33). A distribuição de resultados positivos entre estes dois grupos de doentes não diferiu significativamente χ^2= 0,681; p=0,409).

A mediana dos resultados obtidos para a IgG anti-CCP no grupo de controlos saudáveis, foi de 1,35U (0,1-14,4). No grupo I, a mediana foi de 0,30U (0,1-250,0). No grupo com AR, a mediana foi de 188,7U (0,1-250,0). O grupo com AR diferiu significativamente quer do grupo I (p<0,001) quer do grupo de controlos saudáveis (p<0,001), enquanto que estes dois últimos não diferiram entre si (p=0,573). A distribuição de resultados positivos (>20U) foi significativamente diferente nos dois grupos de doentes χ^2=19,4; p<0,001) e muito superior na AR (Figura 1).

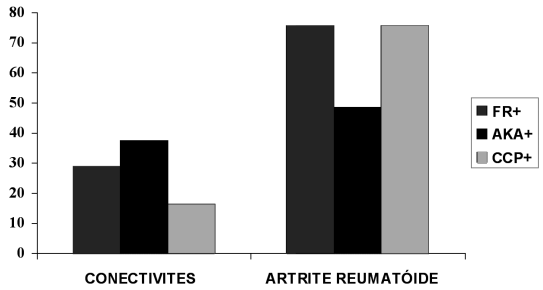

*Fig.1 - Percentagem de positividade para os anticorpos IgG anti-CCP (**CCP+**), anti-queratina (**AKA+**) e factor reumatóde (**FR+**) nos dois grupos de doentes estudados.*

Para o grupo de auto-anticorpos que se associam à AR, foi calculada a sua sensibilidade e especificidade em relação ao grupo de controlos saudáveis (Tabela 2A) e em relação ao grupo I (Tabela 2B), com os intervalos de confiança a 95%.

Neste estudo, verificou-se que a percentagem de doentes com AR que apresentavam IgG anti-CCP foi igual à do FR (75,8%), embora dois doentes sem FR detectável tinham IgG anti-CCP positiva. Nos doentes do grupo I a percentagem com IgG anti-CCP (16,7%) foi inferior à do FR (29,2%).

No total de amostras estudadas, verificou-se uma

correlação significativa entre o FR e a IgG anti-CCP (rho=0,698; n=87; p<0,001) que se mantém no grupo com AR (rho=0,671; n=33; p<0,001).

O valor preditivo positivo para o diagnóstico de AR foi de 0,86 (25/25+4) para a IgG anti-CCP, de 0,78 (25/25+7) para o FR e de 0,64 (16/16+9) para os AKA.

Tabela 1 - **Características dos grupos estudados por sexo e idade. Grupo III: controlos saudáveis; Grupo II: Artrite Reumatóide; Grupo I: outras doenças reumáticas.**

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	*p*
Sexo*				
F	22 (91,7%)	28 (84,8%)	17 (56,7%)	0,004
M	2 (8,3%)	5 (15,2%)	13 (43,3%)	
Idade†	37,8 (8,4)	42,0 (7,6)	29,1 (8,8)	< 0,001

F - feminino; M - masculino
** Resultado apresentado na forma: número de indivíduos (%);*
† Resultado apresentado na forma: média (desvio padrão).

DISCUSSÃO

Nos grupos incluídos neste trabalho, verificou-se que os controlos saudáveis apresentavam uma média de idades inferior à dos doentes, e nestes, uma percentagem mais elevada de mulheres, o que está de acordo com as características epidemiológicas da patologia estudada (Tabela 1) . De facto, quer as DDTC quer a AR predominam no sexo feminino. No entanto, os dois grupos de doentes que estudamos não diferiram na idade (p=0,07) nem na distribuição por sexo χ^2=0,60; p=0,69).

Embora a imagiologia, incluindo a ecografia de alta resolução, constitua actualmente um importante meio complementar de diagnóstico na AR, os testes laboratoriais são sem dúvida mais simples e reprodutíveis, independentes do operador, fornecendo informação útil quer para o diagnóstico quer para a monitorização da actividade da doença (7).

No nosso estudo, verificou-se uma grande dispersão de resultados de cada variável (amplitudes muito grandes) em cada um dos grupos, o que é em parte devido a um intervalo analítico elevado tanto da PCR (0,02 a 15,9mg/dl), como do FR (10,30 a 1280,0UI/ml), assim como da IgG anti-CCP (0,1U a 250U).

A PCR é um marcador sérico de actividade nas doenças inflamatórias (8) e na AR correlaciona-se melhor com a actividade da doença do que a velocidade de sedimentação eritrocitária. Normalmente nas espondilartropatias, no lúpus eritematoso sistémico (LES), na esclerose sistémica e na dermatomiosite, a PCR está apenas ligeiramente aumentada ou até normal, sendo menos utilizada para monitorizar a actividade da doença nestes contextos clínicos (9).

Na nossa casuística, ela foi negativa em 14 dos 33 doentes estudados com diagnóstico de AR (42%), que se encontravam em remissão clínica. Já os níveis da sua positividade e concentração não permitiram distinguir, neste estudo, o grupo com AR das outras doenças reumáticas (58 *versus* 46%, mediana 0,69 *versus* 0,41mg/dl). A inclusão da PCR nalguns dos índices de actividade da AR é ainda hoje questionável, não sendo consensual a sua utilização na avaliação da actividade da doença (10).

O diagnóstico serológico da AR tem sido feito, tradicionalmente, utilizando a detecção de auto-anticorpos anti-IgG, como são os factores reumatóides IgM. O FR, como é habitualmente conhecido, pode ser detectado vários anos antes de surgirem os primeiros sintomas clínicos da AR, podendo contribuir para o seu diagnóstico precoce embora, numa fase inicial da doença, haja significativamente menos doentes com FR detectáveis no soro. No entanto, não é um marcador específico, pois pode ser encontrado também noutras doenças auto-imunes como no Lúpus Eritematoso Disseminado, na Síndrome de Sjögren, entre outras, apesar de aí apresentar valores habitualmente mais baixos. O FR pode também associar-se a doenças hematológicas (11) e a infecções crónicas, onde poderá ter um papel benéfico na remoção de imunocomplexos (12). Adicionalmente,

Tabela 2 - **Sensibilidade e especificidade dos diferentes testes utilizados para o diagnóstico de Artrite Reumatóide**

A. Artrite Reumatóide *versus* Controlos Saudáveis

	Sensibilidade	Especificidade
CCP	76% (57,7-88,9)	100% (88,4-100,0)
FR	76% (57,7-88,9)	97% (82,8-99,9)
AKA	48% (30,8-66,5)	100% (88,4-100,0)

B. Artrite Reumatóide *versus* Outras Doenças Reumáticas

	Sensibilidade	Especificidade
CCP	76% (57,7-88,9)	83% (62,6-95,3)
FR	76% (57,7-88,9)	71% (48,9-87,4)
AKA	48% (30,8-66,5)	63% (40,6-88,2)

(CCP: IgG anti-CCP; FR: factor reumatóide; AKA: anticorpos anti-queratina) quando comparados com os Controlos saudáveis (A) e o Grupo I (B).

cerca de 1/3 das artrites reumatóides inaugurais são factor reumatóide negativas, podendo este positivar ao longo dos primeiros três anos de evolução.

Na análise de resultados do grupo de controlo verificou-se reactividade para o FR em 3,3% dos casos, o que está de acordo com o descrito (7) em indivíduos saudáveis. No grupo I a positividade foi de 29,2% o que se aproxima do habitualmente encontrado neste grupo de doenças, à excepção do S. de Sjögren. Já na AR a positividade foi de 75,8%, com níveis significativamente mais elevados do que no das outras doenças reumáticas, embora a especificidade diagnóstica deste auto-anticorpo para AR, face a um doente com sintomas inflamatórios do aparelho locomotor ronde, no nosso estudo, os 70% (Tabela 2B).

Outras determinações de auto-anticorpos têm sido propostas, algumas delas apresentando melhor especificidade para a AR, como é o caso da pesquisa dos anticorpos anti-queratina (AKA) ou anti-filagrina (13,14,15) que foram progressivamente introduzidos na rotina do nosso laboratório. A pesquisa de anticorpos anti-queratina apenas se revelou positiva em 48% dos doentes com diagnóstico de AR, mas negativa em todos os controlos saudáveis, estando estes resultados de acordo com a boa especificidade e menor sensibilidade referidas na literatura (16). Outros estudos têm demonstrado que a positividade destes anticorpos numa fase precoce da doença constitui um marcador de progressão clínica (17). No nosso estudo verificou-se, no entanto, que 38% das outras doenças reumáticas tinham também AKA positivos (o que diminui a sua especificidade diagnóstica em doentes), não havendo diferença de distribuição entre os dois grupos de doentes. Por este facto, de todos os auto-anticorpos estudados, este foi o que revelou menor valor predictivo positivo para a AR.

Deve salientar-se que investigações posteriores à sua descrição mostraram que os auto-anticorpos específicos para a queratina (AKA), detectáveis por imunofluorescência indirecta em esófago de rato, são dirigidos contra um alvo humano: o antigénio filagrina da pele. As proteínas filagrínicas têm uma participação funcional na agregação dos filamentos da citoqueratina, que vão formar as macrofíbrilas presentes na matriz celular da camada córnea da epiderme (7). Durante o processo natural de destruição do estrato córneo a filagrina básica é enzimáticamente citrulinada, tornando-se neutra e com menor afinidade para a citoqueratina. Em 1993, a filagrina citrulinada (neutra) foi identificada como o antigénio alvo dos anticorpos anti-queratina (18) e, mais recentemente, proteínas citrulinadas intracelulares têm sido descritas na sinóvia de doentes com AR (5) e não noutras doenças articulares (19).

Para determinar a especificidade anti-citrulina, têm sido desenvolvidos mais recentemente diversos substratos citrulinados (4,19), que podem ser incorporados, por exemplo, em péptidos circulares. É o caso do péptido citrulinado cíclico-CCP.

Um estudo efectuado em 2005, analisando 133 amostras com FR IgM positivo, demonstrou que o doseamento de anticorpos anti-CCP, apresenta relevância clínica pois, quando elevados, aumentam a probabilidade da ocorrência de AR em doentes com FR IgM> 20 IU/ml (20). A detecção dos anticorpos anti-CCP poderá também contribuir para modificar o prognóstico desta patologia, dado que poderá permitir um diagnóstico e uma intervenção terapêutica mais precoces (21) uma vez que apesar do FR IgM ser um óptimo marcador preditivo independente da ocorrência de progressão radiológica a longo prazo, sabe-se que numa percentagem significativa dos doentes, pode positivar apenas ao fim de três anos de evolução de doença (22).

Neste estudo os níveis séricos de IgG anti-CCP foram significativamente mais elevados no grupo com AR, não diferindo significativamente entre o grupo das outras doenças reumáticas e dos controlos, apresentando o melhor valor predictivo positivo para o diagnóstico de AR (86%) entre as três especificidades de auto-anticorpos estudadas. Os valores da sensibilidade e da especificidade (Tabelas 1 e 2) obtidos com este método são comparáveis com outros estudos recentes (23).

Uma das limitações do nosso estudo prende-se com o diagnóstico presuntivo de alguns dos doentes incluídos no grupo I. Na análise dos resultados obtidos, verificámos que três dos doentes neste grupo de outras doenças reumáticas (incluídos pelo seu diagnóstico à data da entrada da amostra no laboratório) apresentaram reactividade elevada para o FR e IgG anti-CCP. Este facto verificou-se para dois casos da Síndrome de Sobreposição LES / AR (RUPUS) e um terceiro doente com Síndrome de Sjögren secundário, associado a AR.

Verificámos, também, quer no total das amostras estudadas quer no grupo com o diagnóstico de AR, uma correlação significativa entre a positividade para o FR e para os anticorpos IgG anti-CCP, o que está de acordo com outras publicações (24).

Em conclusão, os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos IgG anti-CCP por ELISA em doentes com patologia reumática apontam para um teste de elevada sensibilidade, tal como o factor reumatóide, mas de melhor especificidade para o diagnóstico da AR.

REFERÊNCIAS

1 - Weyand CM, Goronzy JJ. Rheumatoid Arthritis . In : R.G. Lahita, N.Chiorazzi, and W.H.Reeves, Textbook of the Autoimmune Diseases. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000.

2 - Vaz AL. Congresso Anual da EULAR, Nice 2000 . Disponível em: http://www.andar-reuma.pt/edicoes/sap/7.html

3 - van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA classe II genes and autoantibodies to cycling citrullinated peptides (CCP) affects severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004;50:2113-21.

4 - Vallbracht I, Helmke K. Aditional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 2005;4:389-94.

5 - Baeten D, Peene I, Union A, et al. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumathoid arthritis synovium. Arthritis Rheum 2001;44:2255-62.
6 - van Venrooij WJ, Zendman AJW, Nijenhuis S, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) are specific for diagnosis and prognosis of (early) rheumatoid arthritis. ELIA Journal, Nov 2004; 2nd ed.,3-7.
7 - Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Harrison's, Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies, Inc., USA. 16th ed., 2005;1968-76.
8 - Yeh ETH. CRP as a Mediator of Disease. Circulation 2004; 109:11-4.
9 - Deodhare SG. C-Reactive Protein: Clinical Applications. Patho Articles [cited 2004 Sept]; [18 screens]. Disponível em: http://www.pathoin-dia.com/update5.html
10 - Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. Arthritis Res Ther 2005;7:796-806.
11 - Humbel RL. Old and new serologic markers for Rheumatoid Arthritis. Publications of the Laboratoire de Biochimie-Immunopathologie, Centre Hospitalier de Luxembourg 2002.
12 - Nowak UM, Newkirk MM. Rheumatoid Factors: Good or Bad for you?Int Arch Allergy Immunol 2005; 138: 180-188.
13 - Vincent C, Simon M, Sebbag M, et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin : a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 1998;25:838-46.
14 - Schellekens GA, Visser H, deJong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrulinated peptide. Arthritis & Rheum 2000;43: 155-63.
15 - Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis : a multiparameter prospective study. Arthritis & Rheumatism 2001;44:1736-43.
16 - Salvador G, Gomez A, Vinas O, et al. Prevalence and clinical significance of anti cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? Rheumatology 2003; 42: 972--5.
17 - Serre G, Vincent C. Filaggrin (keratin) Autoantibodies. In: Peter, J.B.and Shoenfeld, eds. Autoantibodies. Elsevier Science B.V. 1996: 271-6.
18 - Simon M, Girbal E, Sebbag M, et al. The cytokeratin filament-aggregating protein filaggrin is the target of the so-called"Antikeratin Antibodies",autoantibodies specific for rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1992;1387-93.
19 - Egerer K, Bang H, Lüthke K, et al. A new potencial marker for the diagnosis and prognosis of the rheumatoid arthritis - anti-MCV (anti-Mutated Citrullinated Vimentin). Rheumatol 2005;64:8-9.
20 - García-Berrocal B, González C, Pérez M, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in IgM rheumatoid factor-positive pacientes. Clinica Chimica Acta 2005;354:123--30.
21 - Rantapaa Dahlqvist S, deJong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoide factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2741-9.
22 - Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:357-65.
23 - Limaye S, Carr V, Kirkpatrick P, Williams A, Adelstein S. Antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with chronic arthritis attending an arthritis-monitoring clinic. J Clin Rheumatol 2005;11:150-2
24 - Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti - CCP assay in patients with rheumatic diseases. Annals of Rheumatology Diseases 2003;62:870-4.

Correspondência:
Dr.ª Ana Maria Pereira
Serviço de Imunologia
Hospital de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto

e-mail: pereira.anamaria@hotmail.com