

## IMPORTÂNCIA DAS PROVAS IMUNOLÓGICAS, PCR (PROTEÍNA C REATIVA), F.R. (FATOR REUMATÓIDE) E ASLO (ANTI-ESTREPTOLISINA O) NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

## IMPORTANCE OF EVIDENCE IMMUNOLOGICAL, PCR (C-REACTIVE PROTEIN), RF (RHEUMATOID FACTOR) AND ASO (ANTI STREPTOLYSIN O) ON DIAGNOSTIC AND MONITORING OF DISEASE INFLAMMATORY

<sup>1</sup>LEITE, J.A.; <sup>2</sup>GATTI, L.L.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Ciências Biológicas Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Ciências Biológicas Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM

### RESUMO

Para avaliação e acompanhamento de doenças inflamatórias e infecciosas, as provas de atividade inflamatória de maior relevância clínica são: Proteína-C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), fator reumatoide (FR), Anti-Estreptolisina O (ASLO) e procalcitonina (PCT). No presente trabalho foram revisados os principais conceitos referentes a PCR, ASLO e FR, tendo o mesmo como objetivo a verificação da frequência dessas proteínas em amostras de soro humano provenientes da soroteca do Laboratório de Análises Clínicas das Faculdades Integradas de Ourinhos (FIO). A metodologia utilizada para a pesquisa dessas proteínas foi a técnica de imunoaglutinação em látex, onde o soro em análise é colocado em contato com um reagente contendo partículas de látex revestidas de antígenos ou anticorpos, caso presente no soro, as proteínas pesquisadas provocam a aglutinação visível a olho nu das partículas de látex. Foram analisadas 180 amostras de soro, como resultado, 14% foram positivas para PCR, 8,3% foram positivas para ASLO e apenas 3,3% das amostras apresentam positividade para F.R. A média e desvio padrão em mg/L para Proteína-C Reativa foi de  $58,7 \pm 41,4$ , já para Anti-estreptolisina O e Fator Reumatoide a média e o desvio padrão em UI/mL foram respectivamente  $293,3 \pm 349,2$  (ASLO),  $9,33 \pm 2,98$  (FR), com base nestes dados notou-se que ambas proteínas não apresentaram um grau de dispersão muito elevado em relação à média. Constatou-se através das diluições que os títulos 1:1 e 1:8 de anticorpos/antígenos foram os que apresentaram maior frequência em ambas as amostras positivas para PCR/ASLO e FR, representando assim uma variação na síntese destas proteínas, onde as mesmas em determinadas amostras apresentaram-se com títulos baixos e altos. Conclui-se ser necessário a análise de mais amostras, para observar uma prevalência aumentada ou não de alterações destas proteínas, servindo como um parâmetro de alerta para o desenvolvimento de doenças inflamatórias.

**Palavras-chaves:** Inflamação, Proteína C Reativa, Anti-Estreptolisina O, Fator Reumatoide.

### ABSTRACT

For the evaluation of inflammatory and infectious diseases, inflammatory activity of most clinically relevant are: Protein C reactive (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), rheumatoid factor (RF), anti-streptolysin O (ASO) and procalcitonin (PCT). In this work the main concepts related to PCR were reviewed, ASO and FR, having the same aim to check the concentration of these proteins in human serum samples from the serum bank of the Clinical Analysis Laboratory of Integrated College of Ourinhos (FIO). The methodology used to search these proteins was the latex agglutination test, where the serum under examination is put in contact with a reagent containing latex particles coated with antigens or antibodies, if present in serum, the protein searches cause visible agglutination the naked eye of the latex particles. 180 serum samples were analyzed, as a result, 14% were positive for PCR, 8.3% were positive for ASO and only 3.3% of the samples are positive for RF The mean and standard deviation in mg / L to C Reactive Protein-was  $58.7 \pm 41.4$ , while for Anti-streptolysin O and Rheumatoid Factor the mean and standard deviation in IU / mL were respectively  $293.3 \pm 349.2$  (ASO)  $9.33 \pm 2.98$  (FR) on the basis of these data it was noted that both proteins did not have a very high degree of dispersion from the average. It was found through the dilutions that securities 1: 1 and 1: 8 antibodies / antigens were those with higher frequency in both positive samples for PCR / ASO and

FR, representing a variation in the synthesis of these proteins, where the same in certain samples presented with low and high titers. We conclude that it is necessary to analyze more samples, to observe whether or not an increased prevalence of changes proteins in the general population, serving as a warning parameter for the development of inflammatory diseases.

**Keywords:** Inflammation. C-Reactive Protein. ASO. Rheumatoid Factor.

## INTRODUÇÃO

Inflamação é o termo utilizado para designar uma resposta envolvendo células, vasos sanguíneos, proteínas e outros mediadores cuja principal função é proteger e eliminar agentes de caráter químico, físico, biológico, células e tecidos necróticos que venham causar lesão celular, assim como, iniciar o processo de reparo tecidual. É classificada em duas fases, aguda e crônica ambas com características diferentes. Na fase aguda da inflamação ocorrem alterações vasculares, humorais, neurológicas e celulares, apresentando-se por dor, calor, rubor, edema e perda de função, enquanto que a fase crônica é aquela de prolongada duração, durando de semanas a meses, na qual a inflamação ativa a destruição tecidual e ao mesmo tempo ocorre tentativas de reparação tecidual. Embora possa suceder a inflamação aguda, a crônica geralmente começa de maneira insidiosa, como uma resposta de baixo grau, latente e muitas vezes assintomática. (KUMMAR, et al 2013).

Fonseca (2015) explica que para a avaliação de doenças inflamatórias e infecciosas, as provas de atividade inflamatória podem variar de acordo com o estado clínico do paciente, porém as provas de maior relevância clínica são: a proteína-c reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), pesquisa de fator reumatoide (FR), anti-estreptolisina O (ASLO), procalcitonina (PCT) e a glicoproteína ácida (muco proteínas).

A seguir são revisados os conceitos e as principais características clinico-laboratoriais das provas de atividade inflamatória: Proteína-C Reativa, Fato Reumatoide e Anti-Estreptolisina O.

- **Proteína C Reativa (PCR)**

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, cuja concentração sérica aumenta ou diminui cerca de 25% durante um processo inflamatório, foi descoberta em 1930 e recebeu esse nome porque a mesma reagia com o

polissacarídeo-C dos pneumococos na fase aguda da pneumonia pneumocócica. (AGUIAR et al., 2013).

A PCR é produzida pelo fígado em resposta às citocinas e IL-6, atuando de forma conjunta ao sistema imune, aumentando a resposta imunológica, o que proporciona um aumento na lesão tecidual, também é responsável pela ativação do sistema complemento. (YEH, et al., 2001).

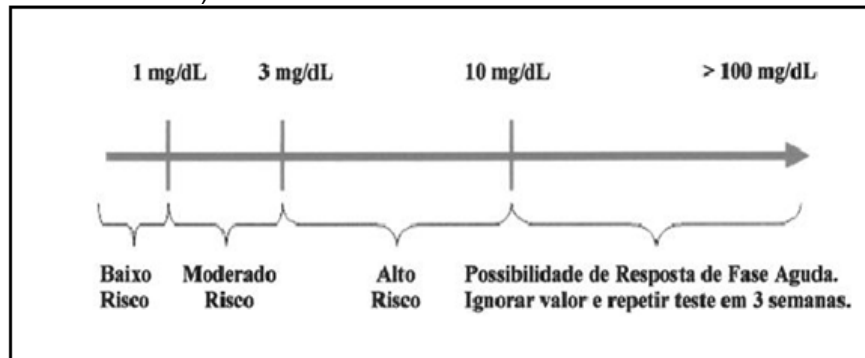
Juntamente com a via clássica do sistema complemento a PCR auxilia na remoção de células apoptóticas sem causar lise celular, diminuindo a liberação de mediadores inflamatórios que aumentariam a reação inflamatória. (ATIKINSON, 2001).

Durante um processo inflamatório em fase aguda, já nas primeiras 6 a 8 horas, observa-se um aumento nos níveis de concentração da PCR na circulação, em 48 horas ela já atinge valores aproximados de 300 mg/dl, fazendo da mesma um marcador inflamatório importante, por sua alta sensibilidade e precisão. (DENARTI et al., 2008).

Wallach (2000) enfatiza que a dosagem da PCR, é uma constatação da presença direta de uma PFA (proteína de fase aguda), e ao mesmo tempo, em quadros inflamatórios suas concentrações séricas alteram-se rapidamente, sendo muito importante na clínica para um prognóstico de alguma doença relacionada a um processo infeccioso ou inflamatório, porém, pesquisa de estados inflamatórios utilizando a PCR não possibilita um dado preciso sobre o mecanismo que está causando a inflamação, mas serve como um ponto inicial para constatação da mesma, além disso, é utilizada para monitorar a evolução de doenças infecciosas, autoimunes, entre outras.

A Proteína-C Reativa está associada à várias patologias de caráter infeccioso ou inflamatório, onde é possível observar o seu aumento em estados de inflamação sistêmicas por artrite reumatoide, pancreatite, necrozite, politrauma, neoplasias, vasculite, e em infarto do miocárdio, onde neste último, as dosagens da PCR tem elevada sensibilidade para a prognóstico de risco cardiovascular (figura 1). (YEH, et al; 2001).

**Figura 1.** Interpretação clínica do exame de alta sensibilidade de PCR para prognóstico de risco cardiovascular. (TEIXEIRA et al, 2008).



Segundo Aronson et al. (2007), o infarto agudo do miocárdio está associado a uma ampla resposta inflamatória, tendo como consequência um aumento de proteínas indicadoras de processos inflamatórios presentes no sangue periférico.

Denarti et al. (2008), enfatiza que a PCR participa ativamente na evolução da doença arteriosclerótica, constituindo-se de um marcador inflamatório considerado forte preditor livre de risco para evento e morte cardiovascular.

A PCR ainda relaciona-se com doenças reumatológicas, sendo utilizada no acompanhamento das mesmas, porém, não se eleva com atividade do lúpus sistêmico, a não ser na presença de serosite, poliartrite crônica ou vasculite com infarto tecidual. (BORG et al., 1990).

Na artrite reumatoide (AR), o sistema complemento é ativado pela PCR, principalmente em pacientes com a doença em estado mais crítico. (ATIKINSON, 2001).

Ainda pode-se verificar valores discretos com níveis de elevação em pacientes obesos, hipertensos, usuários de anticoncepcionais orais, que sofrem de depressão, distúrbios do sono e em casos envolvendo tabagismo e alcoolismo. (SHELDON; KAVANAUGH; CARVALHO et al., 2007).

- **Fator Reumatoide**

O fator reumatoide (FR) é um grupo de autoanticorpos que reage com determinados antígenos da porção Fc da IgG, *In vivo*, o FR pode ser das classes IgA, IgG ou IgM, porém a classe IgM é detectada sorologicamente com uma maior periodicidade. (BUREK; ROSE, 1995).

Vários indícios apontam que o FR é sintetizado em indivíduos saudáveis ao longo de uma resposta imunológica secundária, onde atua na eliminação de complexos imunes, sendo denominados de anticorpos anti-idiotípicos por desempenharem a regulação da resposta imunológica. Porém durante a Artrite reumatoide, verifica-se uma ativação policlonal de células B, o que conduz a uma desregulação desse processo e o aparecimento da doença. (NOWACK et al., 2005).

Goeldner et al. (2010) explica que a artrite reumatoide é uma doença autoimune (DAI) inflamatória e crônica; caracteriza-se pela inflamação do tecido sinovial de várias articulações, o que leva a destruição do tecido, conduzindo o surgimento de dor e deformidades. As causas da AR são complexas e pouco conhecidas, porém alguns estudos apontam a influência de fatores genéticos e ambientais em sua patogênese.

Os fatores genéticos associados a AR representam uma estimativa de cerca de 50 a 60%, sendo que os alelos HLA-DRB1 estão fortemente associados ao seu desenvolvimento, contribuindo cerca de 1/3 da susceptibilidade genética para a AR. (BALSA et al., 2010).

Esses alelos compartilham sequências de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina, chamadas de epítipo comum (*Shared epitope S.E*), que estão conservadas nas porções 71-75 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia beta da molécula HLA-DRB1 (IOAN et al, 2008). Vários estudos tem sido empregados como forma de explicar a relação entre presença dos alelos HLA-DRB1 com o desenvolvimento da AR, no entanto ainda a não há uma posição conclusiva respeito dessa relação. (GOELDNER et al, 2010).

Em um estudo realizado por Hellmann et al. (2004), os mesmos apontam que o FR apresenta-se na população sadia com uma prevalência que varia em torno de 1% e 4%; em indivíduos com mais de 65 anos a frequência chega a ser acima de 20%.

O FR é comumente encontrado em soro de pacientes com artrite reumatoide (A.R), porém apesar de seu nome, não é específico para a A.R, sendo encontrado vários testes positivos em doenças autoimunes, inflamatórias, infecções como endocardite e infecções parasitárias. (KREMSNER et al., 1989).

- **Anti-estreptolisina O**

A antiestreptolisina O é um anticorpo formado em resposta a toxina estreptolisina O liberada por *Streptococcus*  $\beta$  hemolíticos; é utilizada para evidenciar infecções recentes por estreptococos do grupo A. (MURRAY et al., 2009).

Conforme explica Trabulsia et al. (2008), a estreptolisina O só é ativada na ausência de oxigênio, porém quando ativa, possui a capacidade de lisar eritrócitos, leucocitose outras células, auxiliando na virulência do *Streptococcus pyogenes*. É uma toxina antigênica, sendo que os pacientes desenvolvem anticorpos séricos contra ela na fase de convalescência.

A pesquisa de anti-estreptolisina O é utilizada para o diagnóstico laboratorial de doenças de importância mundial, como a febre reumática. A determinação do título desse anticorpo pode contribuir na avaliação do grau de infecção pelo estreptococo. (SANTOS, 2007).

A Febre Reumática é uma complicação da faringoamigdalite causada pelo estreptococo  $\beta$  hemolíticos do grupo A e decorre da resposta imune tardia a esta infecção em populações geneticamente predispostas. O diagnóstico da febre reumática é clínico, sendo que os exames laboratoriais apesar de serem inespecíficos, auxiliam no diagnóstico durante o processo inflamatório. A viabilidade de febre reumática é alta quando há elevação dos títulos de anti-estreptolisina O (ASLO). (BARBOSA et al., 2009).

A febre reumática é caracterizada por alterações inflamatórias do coração, articulações, vasos sanguíneos e tecido subcutâneo (MURRAY et al., 2009).

Vários processos infecciosos estão associados aos estreptococos do grupo A, como a faringite, escarlatina, pioderma, erisipela, celulite, fascistonecrosante, entre outras, porém em pacientes com infecções de pele por *Streptococcus pyogenes* não ocorre a produção de anticorpos ASO, pois a estreptolisina O é inibida pelo colesterol nos lipídeos da pele. (MURRAY et al., 2009).

Visto a importância do envolvimento da Proteína-C Reativa, Fator Reumatoide e Anti-Estreptolisina O no processo Inflamatório de diversos estados patológicos, o objetivo geral deste trabalho é verificar concentração sérica bem como a frequência absoluta e relativa destas proteínas em amostras de soro humano de forma aleatória, provenientes da soroteca do Laboratório de Análises Clínicas das Faculdades Integradas de Ourinhos, para que possamos observar uma prevalência

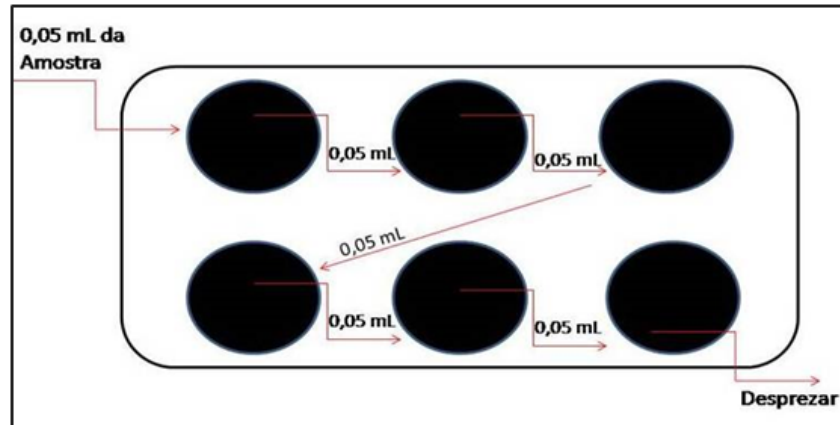
aumentada ou não das mesmas na população em geral, servindo assim como um parâmetro de alerta para o desenvolvimento de doenças inflamatórias.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados amostras de soro provenientes da soroteca do Laboratório de Análises Clínicas das FIO, onde foi feita a pesquisa para detecção da Proteína -C Reativa, Fator Reumatoide e Anti-Estreptolisina O, utilizando a técnica de imunoaglutinação em látex conforme descrição do fabricante (Laborclin Produtos para laboratórios Ltda):

- 1- **Prova qualitativa:** Inicialmente é necessário deixar que o reagente e as amostras adquiram temperatura ambiente;
- 2- Foram pipetadas uma gota (0,05mL) da amostra e uma gota dos controles positivos e negativos (0,04mL) e adicionados nas delimitações da lâmina. Em seguida agitou-se o reagente Látex e adicionou-se uma gota (0,04mL) deste na amostra e nos controles, sendo homogeneizado a seguir com os bastões próprios do kit.
- 3- Agitou-se a lâmina manualmente por 2 minutos, e logo após foi realizada a leitura, onde quando constatado a presença de aglutinação das partículas do látex, a amostra foi caracterizada como positiva e a não aglutinação, negativa.
- 4- **Prova quantitativa:** Posteriormente para as amostras que foram positivas no procedimento anterior foram preparados uma série de diluições do soro entre 1:2 e 1:64, numerando 6 delimitações de uma placa de aglutinação (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64.), a seguir foram acrescentados 0,05mL do tampão glicina em cada uma delas, e 0,5mL da amostra na primeira delimitação, homogeneizando e transferindo desta primeira diluição para a próxima delimitação, e assim por diante desprezando a próxima alíquota (Figura 2).
- 5- Em seguida cada diluição foi testada conforme a técnica qualitativa, sendo que a última diluição que apresentar aglutinação será considerada como título da amostra (Figura 2).
- 6- O título é considerado como recíproca a maior diluição que apresentar reação positiva.

**Figura 2.** Esquema representativo da Diluição seriada do soro para determinar o título de Proteína-C Reativa, Fator Reumatoide e Anti-Estreptolisina O no soro.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

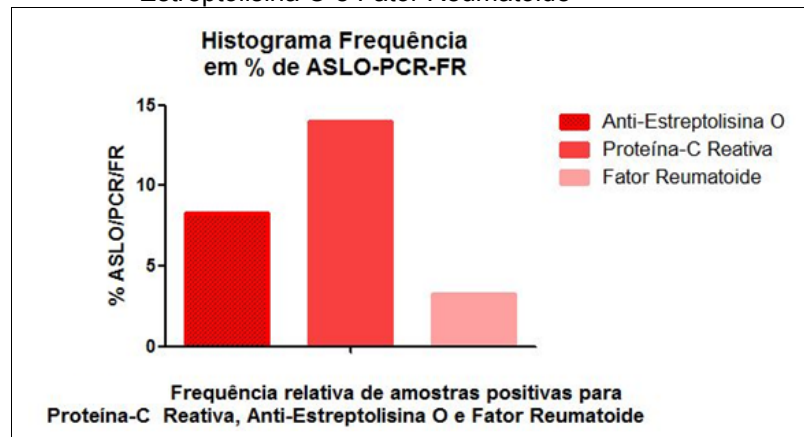
Foram analisadas 180 amostras de soro humano provenientes da soroteca do Laboratório de Análises Clínicas das FIO, sendo observada uma frequência absoluta de 25 amostras positivas para Proteína-C Reativa, 15 para Anti-Estreptolisina O, e 6 para Fator Reumatoide (tabela 1).

**Tabela 1.** Número total de amostras de soros analisadas provenientes da soroteca do Laboratório de Análises Clínicas das Faculdades Integradas de Ourinhos, (FIO) e frequência absoluta de amostras positivas para Proteína-C Reativa, Anti-Estreptolisina O e Fator Reumatoide.

	Nº Amostras	Nº Positivos (F.A)
<b>Proteína-C Reativa</b>	180	25
<b>Anti-Estreptolisina O</b>	180	15
<b>Fator Reumatoide</b>	180	6

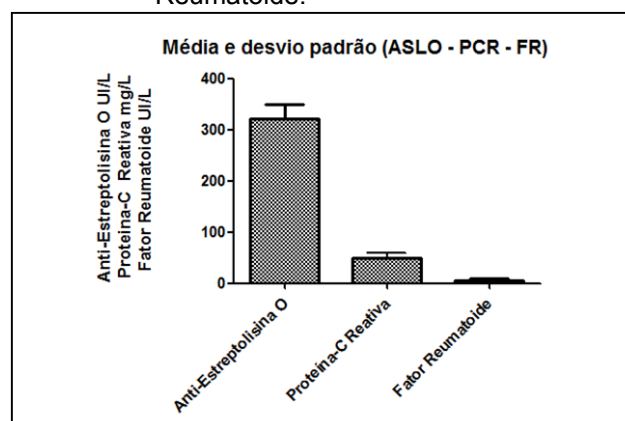


**Figura 3.** Frequência relativa (%) de Proteína-C Reativa, Anti-Estreptolisina O e Fator Reumatoide



A Figura 4 apresenta a média e o desvio padrão encontrados em amostras positivas para PCR, ASLO e FR. A média e desvio padrão em mg/L para Proteína-C Reativa foi de  $58,7 \pm 41,4$ , já para Anti-estreptolisina O e Fator Reumatoide a média e o desvio padrão em UI/mL foram respectivamente  $293,3 \pm 349,2$  (ASLO),  $9,33 \pm 2,98$  (FR), com base nestes dados notou-se que ambas proteínas não apresentaram um grau de dispersão muito elevado em relação média.

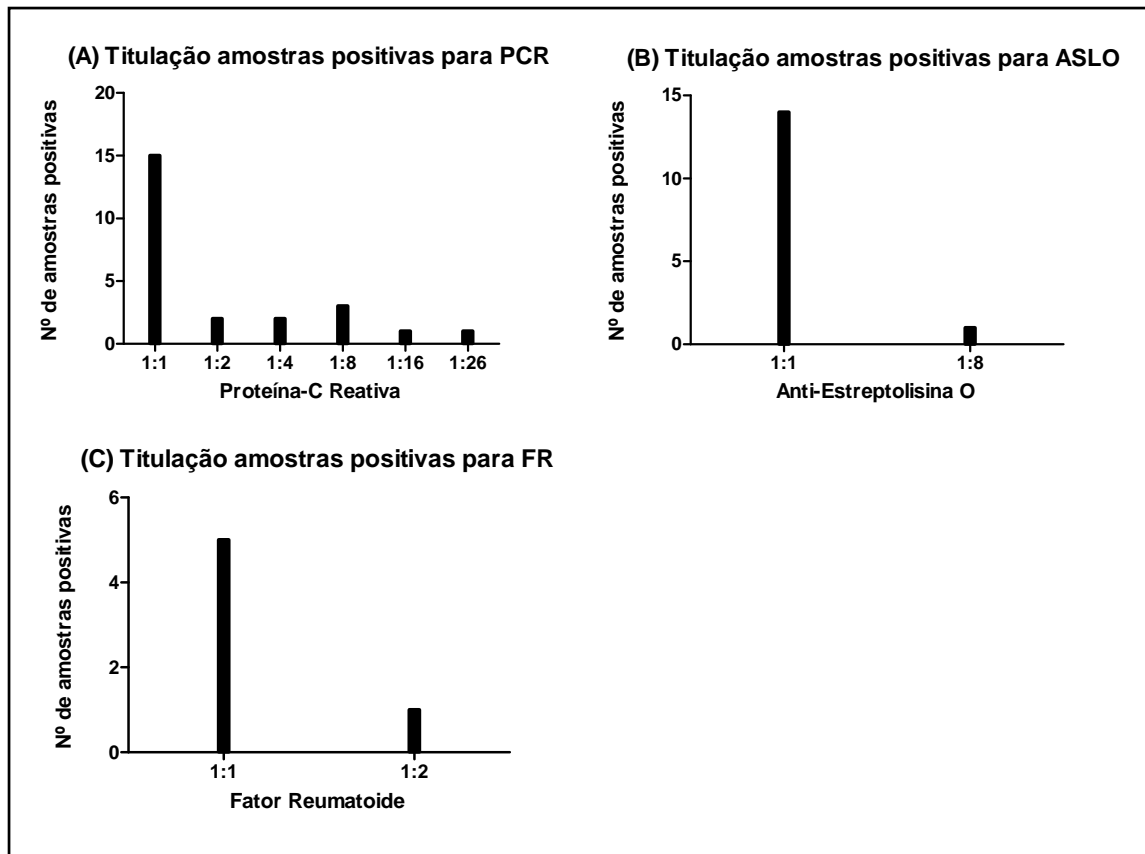
**Figura 4.** Média e o desvio padrão Proteína-C Reativa, Anti-Estreptolisina O e Fator Reumatoide.



Os gráficos A, B e C da Figura 5 representam as titulações de anticorpos obtidas a partir das diluições do soro para PCR, ASLO e FR. No gráfico (A) é possível observar que em amostras positivas para Proteína-C Reativa a maior frequência encontrada foi de títulos 1:1 (60%) com uma concentração sérica de 6,5

mg/L, seguido de títulos 1:2 e 1:8 ambos respectivamente com concentração sérica de 13,0 mg/L e 52,0 mg/L, os títulos de com maior quantidade de anticorpos encontrados foram 1:16 e 1:26 ambos com quantidade sérica de 126,0 mg/L e 169,0 mg/L. No gráfico (B) para a Anti-Estreptolisina O a maior frequência de títulos de anticorpos encontrado foi 1:1 (93%), seguido por títulos 1:8 (7%), ambos com concentração sérica de 200 UI/mL e 1600 UI/mL. Já no gráfico (C) as titulações obtidas com maior frequência para anticorpos Fator Reumatoide também foram 1:1 (83%) seguido por títulos 1:2 (17%), ambos respectivamente com níveis séricos de 8 UI/mL e 16 UI/mL.

**Figura 5.** Gráficos representando os títulos de anticorpos/antígenos obtidos através das diluições seriadas de soros positivos para Proteína-C Reativa, Anti-Estreptolisina O e Fator Reumatoide.



Segundo Tizaro, (2014), uma simples alteração de anticorpos ou antígenos já se faz suficiente para a maioria dos casos de análises sorológicas que tem como objetivo observação de interação Ag-Ac, porém normalmente é necessário quantificar esta reação, sendo que a forma mais adequada de verificar a concentração sérica dos anticorpos é pela titulação. Para Proteína-C Reativa encontrou-se diferentes títulos que variaram de 1:2 a 1:26; e Anti-Estreptolisina O,

obteve-se apenas títulos de 1:1 e 1:8; assim como para fator reumatoide obteve-se títulos nas diluições realizadas de 1:1 e 1:2, isso ocorre, pois quanto maior for a concentração de PCR, ASLO ou F.R, maior será a titulação da amostra devido as altas concentrações das mesma no soro, sendo que ao longo do processo de diluição, a concentração das mesmas vai diminuindo até um determinado valor, em que a mesma torna-se insuficiente ou inexistente para reagir com as partículas inertes no látex, ou seja, a reação não ocorre mais.

Segundo Orati et al., (2013), a Proteína-C Reativa é um biomarcador de inflamação e vem sendo utilizada constantemente na monitorização de doenças infecciosas e inflamatórias; com isso, a partir dos resultados obtidos nas titulações para PCR, observa-se que obtiveram-se concentrações séricas elevadas, respectivamente como no caso das titulações 1:16 e 1:26, supondo assim a presença de alguma doença de caráter infeccioso ou inflamatória nos soros analisados. Na análise de antiestreptolisina O também constatou-se um títulos altos como os de 1:8 com concentração sérica elevada de 1600 UI/mL. A determinação do título desse anticorpo pode contribuir na avaliação do grau de infecção por estreptococos. (SANTOS, 2007). Já para o Fator Reumatoide foram encontrados apenas títulos discretos de 1:1 e 1:2, essas titulações podem ser explicadas pelo fato de que o FR está presente em até 25% dos indivíduos jovens saudáveis (AZEVEDO, 2011); e 40% dos indivíduos idosos saudáveis, sendo assim sua presença em baixa quantidade não necessariamente indica a doença. (VAZ et al, 2007).

## CONCLUSÃO

De acordo com os dados apresentados, conclui-se que a Proteína-C Reativa, Anti-Estreptolisina O e Fator Reumatoide apresentaram-se respectivamente numa baixa frequência para as amostras analisadas, portanto faz se necessário análises futuras de mais amostras biológicas para que possamos observar uma prevalência aumentada ou não dessas proteínas na população em geral, servindo assim, como um parâmetro de alerta para o desenvolvimento de doenças inflamatórias.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, F.J.B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v.59, n.1, p. 85-92, 2013.

ARONSON, D.; BOULOS, M; SULEIMAN, A. et al. Relation of C-reactive protein and new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.** Dallas, v.100 n. 2, p. 753-757, 2007.

ATKINSON, J.P. C-Reactive Protein: A Rheumatologist's Friend Revisited. **Arthritis. Rheum.** Malden, v. 44, n. 2, p. 893-995, 2001

AZEVEDO, M.P. **Fator Reumatoide: O que é?** Disponível em: <  
<http://www.reumatologiaavancada.com.br/patologias/fator-reumatoide-o-que-e/>> Acesso em: 20 Agosto 2015, 22h:23min

BARBOSA, P.J.B; MULLER, R.E; LATADO, A.L; et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Arq. Bras. Cardiol.** Rio de Janeiro, v. 93, n. 3, p. 3-18, 2009.

BORG; E.J.T.; HORST, G.; LIMBURG, P.C.; VAN, M.H.; KALLENBERG, C.G. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. **J Rheumatol.** New York, v. 17, n. 2, p. 165-179, 1990.

BUREK, C. L.; ROSE, N. R. COLVIN, R. B.; BHAN, A. K.; McMLUSKEY, R. T. **Autoantibodies.** Diagnostic Immunopathology. 2 ed. New York: Raven Press, 1995. p. 207-230

DENARDI, C.A.S.; CASELLA, A.F.; CHAGAS, A.C.P. A Proteína C Reativa na atualidade. **Revista SOCERJ.** Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p.329-334, 2008.

DUTRA, J.E.O; MARCHINI, S.J. **Ciências nutricionais: aprendendo a aprender.** 2ª ed. São Paulo. Sarvier, 1998

FONSECA, A.S. **Provas de atividade inflamatório: quando solicitar e como interpretar.** Disponível em: <<http://www.centrodepatologia.com.br/noticias-interna,provas-de-atividade-inflamatoria:-quando-solicitar-e-como-interpretar,57788>> Acesso em: 17 Janeiro 2015, 12h:28min

GOLDNER I, et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **J Bras. Patol. Med. Lab.** Rio de Janeiro, v. 47, n. 5, p.291-503, 2011.

HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. Arthritis & musculoskeletal disorders. In: TIERNEY, L. M. *et al.* **Curr.Med.Diag.Treat.** New York, v. 43, p. 797-825, 2004.

IOAN-FACSINAY, A. et al. Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. **Arthritis. Rheum.** Malden, v. 58, n. 2, p. 302-322, 2008.

KAVANAUGH, A. The Role of Laboratory in the Evaluation of Rheumatic. **Dis. Clin. Corners.** New York, v. 2, n. 1, p.11-25, 1999.

KREMSNER, P.G.; GRANINGER, W. Interaction of rheumatoid factor and *Entamoeba histolytica*. **Rev. Inst. Med. trop.** S. Paulo, v. 31, n. 4, p. 207-212, 1989.

KUMMAR, V; ABBAS, A; ASTER, J.C. **Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2013

MURRAY, P.R; ROSENTHAL, K.S; PFALLER, M.A. **Microbiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2009

NOWAK, U. M.; NEWKIRK, M. M. Rheumatoid factors: good or bad for you? **Int.Arch.Allergy.Immunol.** Basel, Suíça, v. 2, n.138, p.180-188, 2005.

ORATI, J.A.; ALMEIDA P.; SANTOS, V.; et al, 2013. Dosagens séricas de proteína C-reativa na fase inicial da sepse abdominal e pulmonar. **Rev. Bras.Ter. Intensiva.** São Paulo, v. 25, n. 1, p. 6-11, 2013.

SALLES, N.R.N; CARVALHO, J.F. O uso de provas de atividades inflamatória em reumatologia. **Rev.Bras.Reumatol.** São Paulo, v.49, n.2, p.39-47, 2009.

SANTOS, Luana Manoela Petrazzini. **Diluição, titulação e dosagem de proteínas em contexto multimídia**. 2007. Monografia apresentada Universidade Federal do Paraná para obtenção do grau de bacharel em Ciências Biológicas. Disponível em: <dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/handle/1884/36505> Acesso em: 7 Fevereiro de 2015, 14h:52min

SHELDON J. Laboratory Testing in Autoimmune Rheumatic Diseases. **Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.** New York, v. 18, n. 2, p. 69-89, 2004.

TEIXEIRA, D.A. et al. Proteína C reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos. **Rev. Bras. Clin. Med.** São Paulo, v. 7, p. 24-26, 2009.

TIZARRO, I.R. **Imunologia Veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2014

TRABULSI, L.R; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5ª ed. São Paulo. Atheneu, 2008

VAZ, A.J; TAKEI, K.; BUENO, E.C. **Imunoensaios: Fundamentos e aplicações**. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2007

WALLACH J. **Interpretação de testes laboratoriais**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

YEH ET, ANDERSON, H.V, PASCAREI,V, et al. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. **Circulation**. Dallas, USA, v.104, n.3 p.974-980, 2001.