

Níveis séricos da proteína oligomérica da matriz cartilaginosa/trombospondina 5 (COMP/TSP-5) em pacientes com artrite reumatóide estratificados para classe funcional

Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP-TSP-5) in patients with rheumatoid arthritis stratified for functional class

FERNANDA DUARTE DE ANDRADE¹
ANA LÍGIA BENDER²
INÊS GUIMARÃES DA SILVEIRA³
HELGA STEIN⁴
CARLOS ALBERTO VON MÜHLEN⁵
HENRIQUE LUIZ STAUB⁶

RESUMO

Objetivos: avaliar os níveis séricos da proteína oligomérica da matriz cartilaginosa/trombospondina 5 (COMP/TSP-5), potencial marcador de dano articular, em pacientes com artrite reumatóide em diferentes graus funcionais e controles saudáveis.

Pacientes e métodos: o estudo foi transversal controlado. Cinquenta e oito pacientes com artrite reumatóide em acompanhamento no Ambulatório de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS compuseram a população-alvo. A classificação de Hochberg foi utilizada para estimar o grau funcional dos pacientes. O grupo controle consistiu de 100

ABSTRACT

Objective: To evaluate the serum levels of cartilage oligomeric matrix protein/thrombospondin-5 (COMP/TSP-5), a potential marker for articular damage, in patients with rheumatoid arthritis in different functional status and in healthy controls.

Patients and methods: The study was cross-sectional. Fifty-eight patients with RA followed in the Outpatient Rheumatology Clinic of São Lucas Hospital of PUCRS comprised the target population. The Hochberg classification was utilized to estimate the functional status of patients with rheumatoid arthritis. The control group included 100 blood donors consecutively selected. Levels of COMP/TSP-5 were

¹ Fisioterapeuta. Hospital São Lucas da PUCRS.

² Doutora em Ciências da Saúde. Professora do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia e Coordenadora do Curso de Farmácia da PUCRS.

³ Doutora em Medicina e Mestre em Clínica Médica. Professora Assistente do Departamento de Medicina Interna/Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁴ Acadêmica de Fisioterapia.

⁵ Doutor em Reumatologia. Professor Adjunto de Clínica Médica/Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁶ Doutor em Reumatologia e Mestre em Imunologia Clínica. Professor Adjunto de Clínica Médica/Reumatologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

doadores de sangue consecutivamente selecionados. Os níveis de COMP/TSP-5 foram avaliados através imunoensaio enzimático (AnaMar Medical TM, Lund, Suécia). Níveis acima de 12 U/I foram considerados positivos. A comparação entre os grupos foi obtida por análise de variância e o nível de significância considerado foi de 5%.

Resultados: a média de idade foi de 48 ± 6 anos para o grupo controle e de 54 ± 14 anos para pacientes com artrite reumatóide ($P > 0,05$). O sexo feminino predominou no grupo de pacientes com artrite reumatóide ($P < 0,05$). Após ajuste para sexo e idade, os níveis médios de COMP/TSP-5 foram de 7,0 U/L (IC95% 6,1-7,9) para o grupo controle e de 12,6 U/L (IC95% 11,1-14,1) para o grupo de artrite reumatóide ($P < 0,01$). Entre os pacientes com artrite reumatóide, 25 apresentaram grau funcional I (43,1%), 14 grau funcional II (24,13%), 10 grau funcional III (17,2%) e 9 grau funcional IV (15,5%). Com exceção de indivíduos de classe funcional III, pacientes de outras classes funcionais tiveram maior frequência de teste positivo para COMP/TSP-5 do que controles ($P < 0,001$). Em cada uma das classes funcionais, os níveis médios de COMP/TSP-5 foram significativamente maiores do que os do grupo controle ($P < 0,05$). Os 28 pacientes reumatóides com COMP/TSP-5 elevada se distribuíram uniformemente entre as 4 classes funcionais ($P = 0,65$).

Conclusões: os níveis de COMP/TSP-5 foram significativamente maiores em pacientes com artrite reumatóide do que em controles. Os níveis médios da proteína se mantiveram acima dos controles em todas as classes funcionais da doença. Grau funcional não parece servir como parâmetro discriminativo em pacientes reumatóides com COMP/TSP-5 elevada.

DESCRIPTORIOS: ARTRITE REUMATÓIDE; MARCADORES BIOLÓGICOS; PROTEÍNAS DA MATRIZ EXTRACELULAR; CARTILAGEM; CRIANÇA; ADOLESCENTE; ADULTO.

evaluated by immunoenzimatic assay (AnaMar Medical TM, Lund, Suecia). Levels above 12 U/I were considered positive. Comparison of groups was obtained by analysis of variation and a 5% significance levels was considered.

Results: The medium age was 48 ± 6 years for the control group and of 54 ± 14 years for patients with rheumatoid arthritis ($P > 0.05$). The female gender predominated in the group of rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). After adjustment for sex and age, the average levels of COMP/TSP-5 were 7.0 U/L (95%CI 6.1-7.9) for the control group and of 12.6 U/L (95%CI 11.1-14.1) for patients with rheumatoid arthritis ($P < 0.01$). Among rheumatoid patients, 25 showed functional class I (43.1%), 14 functional class II (24.13%), 10 functional class III (17.2%), and 9 class functional IV (15.5%). With the exception of individuals with class functional III, patients from the other functional status presented higher frequency of positive test for COMP/TSP-5 as compared to controls ($P < 0.001$). In each of the functional classes, the average levels of COMP/TSP-5 were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The 28 rheumatoid patients with elevated COMP/TSP-5 were distributed uniformly in all 4 functional classes ($P = 0.65$).

Conclusion: The levels of COMP/TSP-5 were significantly higher in patients with rheumatoid arthritis than in controls. The average serum levels of the protein remained elevated as compared to controls in all 4 functional classes of RA patients. Functional status does not seem to behave as a discriminative parameter for rheumatoid patients with elevated COMP/TSP-5 levels.

KEY WORDS: ARTHRITIS, RHEUMATOID; BIOLOGICAL MARKERS; EXTRACELLULAR MATRIX PROTEIN; CARTILAGE; CHILD; ADOLESCENT; ADULT.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune multissistêmica de etiologia desconhecida. A característica principal da doença é uma sinovite simétrica persistente, que acomete de forma preferencial as articulações periféricas. A artrite é potencialmente erosiva, e pode associar-se às manifestações extra-articulares. Sabe-se, atualmente, que até 50% dos pacientes cessam atividades profissionais nos primeiros 10 anos da doença.¹

Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para a realização de suas atividades da vida diária e profissional. O impacto econômico pode se tornar significativo para o paciente e para a sociedade.² Entretanto, o curso clínico da AR tem uma variação interindividual pronunciada.³

A proteína oligomérica da matriz cartilaginosa/trombospondina 5 (COMP/TSP-5) é uma proteína não-colágena relevante para a homeostase da matriz extracelular. Foi inicialmente descrita como marcador prognóstico da AR e da osteoartrose em 1992.⁴ É encontrada na cartilagem, sinóvia, tendão e vasos.⁵ Níveis séricos elevados de COMP/TSP-5 potencialmente indicam alterações na cartilagem, no metabolismo ósseo e/ou inflamações sinoviais.⁶

A similaridade estrutural da COMP/TSP-5 com outros membros da família das trombospondinas suscita o interesse na investigação do seu nível sérico em diversas entidades clínicas. A avaliação dos níveis séricos da COMP/TSP-5 na AR poderá fornecer dados relevantes na compreensão do comportamento biológico dessa proteína. Por fim, a relação dos níveis de COMP/TSP-5 com

o estágio funcional da AR, objeto deste estudo, é ainda desconhecida.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 158 pacientes. Cem indivíduos doadores de sangue sem histórico de doença reumática compuseram o grupo controle. Cinquenta e oito pacientes oriundos do ambulatório de Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS constituíram a população alvo. Todos os pacientes com AR preencheram os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 para a doença.⁷ A classificação funcional de Hochberg⁸ (Quadro 1) foi utilizada para avaliar a capacidade funcional dos pacientes reumatóides e estratificar subgrupos. Os dados acerca do grau funcional foram obtidos quando da coleta de sangue para dosagem de COMP/TSP-5.

QUADRO 1 – Estratificação de grau funcional para pacientes com artrite reumatóide de acordo com os critérios de Hochberg.⁸

Grau funcional	Capacidade
Classe I	Capaz de realizar atividades usuais de vida diária (autocuidado*, vocacionais** e não-vocacionais***)
Classe II	Capaz de realizar atividades usuais de autocuidado e vocacionais, mas limitado em atividades não-vocacionais***
Classe III	Capaz de realizar atividades usuais de autocuidado, mas limitado em atividades vocacionais e não-vocacionais
Classe IV	Limitado em realizar habilidades usuais de autocuidado, atividades vocacionais e não-vocacionais

Atividades de autocuidado* incluem vestir-se, comer, banhar-se, usar o banheiro e os cuidados para com a aparência. Atividades vocacionais** incluem trabalho, estudo e afazeres domésticos. As atividades não-vocacionais*** incluem lazer e/ou atividades recreacionais.⁸

As dosagens de COMP/TSP-5 foram efetuadas através de ensaio imunoenzimático (ELISA), de

acordo com descrição prévia (AnaMar Medical™, Lund, Suécia). Níveis acima de 12 U/L foram considerados positivos⁹ A comparação entre os grupos foi obtida por análise de variância. Para efeito de ajustes de sexo/idade entre os grupos e obtenção de medianas ajustadas de COMP/TSP-5, utilizou-se análise de covariância seguido de teste de *post hoc* de Sidak. Um nível de significância de 5% foi considerado para valores P. Para as análises, foram utilizados os programas SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, EUA) e MEDCALC (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica).

A amostra foi intencionalmente não-probabilística, tendo sido protocolados todos os pacientes com AR que freqüentaram o ambulatório de Reumatologia no ano de 2003. As amostras do grupo controle (banco de sangue) foram obtidas entre 2003 e 2005. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS.

RESULTADOS

No grupo de 58 pacientes com AR, mulheres (84,5%) foram 5,4 vezes mais afetadas pela doença do que homens (15,5%). O sexo feminino predominou fortemente em pacientes reumatóides comparativamente ao grupo controle. A média de idade não diferiu de forma significativa entre os grupos. A duração média de doença na população reumatóide foi de 9,2 anos; um quarto dos pacientes apresentava doença de mais de 10 anos de duração. A freqüência de teste positivo para COMP/TSP-5 (níveis iguais ou acima de 12 U/L) foi significativamente maior em pacientes reumatóides (48,2%) do que em controles (4%). Após ajuste para sexo e idade, os níveis médios de COMP/TSP-5 foram significativamente maiores em pacientes com AR do que em controles. Estes dados estão sumarizados na Tabela 1.

TABELA 1 – Características das amostras estudadas em pacientes com artrite reumatóide e grupo controle constituído por doadores de sangue sem histórico de doença reumática

	Controles (n=100)	Artrite reumatóide (n=58)	P*
Sexo feminino	45 (45%)	49 (84,5%)	<0,05
Idade em anos (média ± desvio padrão)	48±6	54±14	>0,05
Tempo médio de doença	–	9,2 anos	–
Tempo de doença > 2anos	–	42 (73%)	–
Tempo de doença > 10 anos	–	15 (25,8%)	–
Teste positivo para COMP/TSP-5 (níveis acima de 12 U/L)	4 (4%)	28 (48,2%)	<0,01
Níveis médios COMP/TSP-5 (U/L) obtidos após ajuste para sexo e idade	7,0±3,0 (IC95% 6,1 a 7,9)	12,6±0,8 (IC95% 11,1 a 14,1)	<0,01

IC95%: intervalo de confiança de 95%. * Teste do qui-quadrado.

Em termos de grau funcional, a maioria dos pacientes com AR apresentou classe funcional I. O tempo médio de doença foi maior nas classes funcionais III e IV. Estes dados estão sumarizados na Tabela 2.

A frequência de teste positivo para COMP/TSP-5, assim como a distribuição dos níveis médios de COMP/TSP-5 nas diversas classes funcionais de pacientes reumatóides, são mostrados na Tabela 3. A frequência de teste positivo para COMP/TSP-5 foi maior nas classes funcionais I, II e IV em relação aos controles, mas não em indivíduos com classe funcional III. Em cada uma das classes funcionais, os níveis médios de COMP/TSP-5 de pacientes com AR foram significativamente elevados em comparação aos controles.

TABELA 3 – Frequência de teste positivo para COMP/TSP-5 (acima de 12 U/L) e distribuição dos níveis médios de COMP/TSP-5 nos diversos graus funcionais de pacientes com artrite reumatóide (AR) comparativamente a controles sadios

Grupo	COMP/TSP-5 elevada*	P*	Níveis médios de COMP/TSP-5	P*
Controles	4(4%)	–	7,0 U/L (IC95% 6,1 a 7,9)	–
AR Classe I	11(44%)	<0,001	13,8 U/L (IC95%: 11,2 a 16,3)	<0,001
AR Classe II	8(57%)	<0,001	11,8 U/L (IC95%: 8,9 a 14,6)	<0,001
AR Classe III	3(30%)	>0,05	10,3 U/L (IC95%: 7,0 a 13,7)	0,004
AR Classe IV	6(66,6%)	<0,001	13,8 U/L (IC 95%: 10,5 a 17,2)	<0,001

* Valores obtidos após comparação de cada classe funcional da AR com o grupo-controle. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

O gráfico da Figura 1 ilustra a distribuição dos valores médios de COMP/TSP-5 nos grupos analisados. As médias de COMP/TSP-5 de cada classe funcional de pacientes reumatóides foram significativamente mais altas do que a média do grupo-controle ($P < 0,05$).

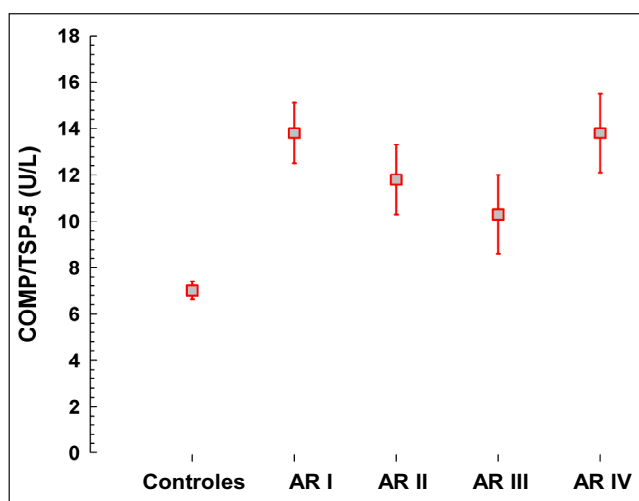


Figura 1 – Valores médios de COMP/TSP-5 apresentados em gráfico para comparação de 5 grupos de indivíduos: controles, artrite reumatóide (AR) classe funcional I, AR classe II, AR classe III e AR classe IV.

TABELA 2 – Estratificação de grau funcional de acordo com os critérios de Hochberg nos pacientes com artrite reumatóide

Grau funcional	Frequência de pacientes	Sexo feminino	Tempo médio de doença
Classe I	25 (43,1%)	22 (88%)	6 anos (2 a 30 anos)
Classe II	14 (24,1%)	11 (78,6%)	6,5 anos (2 a 21 anos)
Classe III	10 (17,2%)	9 (90%)	14,5 anos (7 a 60 anos)
Classe IV	9 (15,5%)	7 (77,7%)	10 anos (4 a 20 anos)

DISCUSSÃO

A AR é uma doença habitualmente progressiva, caracterizada por poliartrite crônica erosiva e achados sistêmicos. O grau de incapacitação funcional de pacientes com AR é bastante variável.¹⁰ São raros os estudos que estratificam a AR em graus funcionais quando da avaliação de marcadores prognósticos da doença. Assim, foi nosso objetivo primordial avaliar o comportamento sorológico de um marcador de dano articular (COMP/TSP-5) em pacientes reumatóides estratificados para classe funcional. Por outro lado, não esteve entre as metas deste estudo a comparação de níveis de COMP/TSP-5 com escores clássicos de atividade da AR.

Em nosso estudo, as mulheres foram 5,4 vezes mais afetadas pela AR do que os homens, dados próximos daqueles da literatura.⁽¹⁰⁾ Houve diferença significativa quando se comparou frequência de sexo feminino em pacientes com AR e controles ($P < 0,05$). As médias de idade não diferiram de forma significativa entre os grupos. A duração média da doença (9,2 anos) foi relativamente alta, e um quarto dos pacientes apresentava doença há mais de uma década. De

interesse, Krot et al.¹¹ relataram que sexo feminino e idade do início da doença foram preditores de desfecho funcional.

Notoriamente, a frequência de teste positivo para COMP/TSP-5 (nível acima de 12 U/L) foi mais significativa em nossa população reumatóide (48,2%) do que em controles (4%). O ponto de corte de 12 U/L foi utilizado com base em dados do fabricante (AnaMar Medical TM, Suécia),⁽⁹⁾ achado corroborado em estudo recente em nosso Hospital, que mostrou que níveis acima de 12 U/L (obtidos por cálculo de razão de verossimilhança) se associaram fortemente à presença de AR e osteoartrose (razões de chances 17,3 e 11,4, respectivamente - dados ainda não publicados).

Em 256 doadores suecos (idade 19-73 anos), os níveis médios de COMP/TSP-5 foram de 10,6 U/L.⁹ Diferentemente, nossos dados em doadores de sangue (idade máxima 65 anos) apontam para um nível médio de 7,0 U/L. É possível que a idade máxima para doadores esteja envolvida nesta discrepância. Em termos gerais, os valores médios de COMP/TSP-5 em nossa população reumatóide mostraram-se significativamente elevados em relação aos doadores de sangue ($P < 0,01$).

Níveis elevados de COMP/TSP-5 são indicativos de alterações da cartilagem, da sinóvia e do metabolismo ósseo.¹² Um estudo associou a elevação sérica da proteína ao dano articular visto particularmente na AR.¹³ Níveis elevados de COMP/TSP-5 foram detectados na AR precoce, e teriam valor prognóstico na doença.¹⁴ Apenas um quarto de nossos pacientes com AR apresentava doença precoce (<2 anos), não sendo nosso propósito a avaliação isolada desse grupo.

Para efeito de avaliação de grau funcional, utilizou-se a classificação de Hochberg,⁸ na realidade uma estratificação atualizada do trabalho clássico de Steinbrocker.¹⁵ Atividades de auto-cuidado, domésticas, profissionais e de lazer são consideradas na referida classificação. Em nossa população reumatóide, houve predomínio incontestado das classes funcionais I e II. Enquanto pacientes com classes funcionais I e II tiveram duração de doença ao redor de 6 anos, pacientes com classe funcional III e IV claramente apresentavam duração média de doença acima de 10 anos. Por este prisma, tempo de doença se comportou como parâmetro de incapacidade funcional.

Nas diversas classes funcionais da AR (exceção da classe III), um teste positivo para COMP/TSP-5 foi mais freqüente do que em controles. De

interesse, os pacientes de classe funcional III, onde esta relação não foi observada, apresentavam o maior tempo de duração de doença (14,5 anos). Entretanto, quando se avaliaram os níveis médios de COMP/TSP-5, documentou-se que em cada uma das classes funcionais os níveis foram significativamente mais altos do que os dos controles. Depreende-se, a partir destes dados, que as elevações da proteína, potencialmente associadas a dano sinovial e cartilaginosa, ocorrem nos variados estágios da doença.

Wisłowska et al.¹⁶ avaliaram os níveis de COMP/TSP-5 em 30 pacientes com AR (tempo médio de doença de 14 anos). Houve associação entre níveis de COMP/TSP-5, escores de atividade da doença e idade dos pacientes. Interessantemente, os níveis da proteína foram elevados no líquido sinovial de pacientes com doença inicial, mas não daqueles com quadro avançado.

Em estudo datado de 2003, Skoumal et al.¹⁷ relataram correlação positiva entre níveis de COMP/TSP-5 e deterioração da cartilagem, avaliada pela escala de Lansem, em 62 pacientes reumatóides acompanhados por 5 anos. Os autores sugerem que a dosagem de COMP/TSP-5 pode ser usada como marcador de degradação da cartilagem nesses pacientes.

De acordo com relato japonês, pacientes com AR e dano articular severo tiveram níveis mais altos de COMP/TSP-5 do que aqueles com doença mais leve. O estudo sugere que os níveis de COMP/TSP-5 refletem destruição cartilaginosa na AR.¹⁸ No entanto, outros autores reportaram níveis diminuídos da proteína em estágios mais avançados da doença, provavelmente relacionados à degradação crônica da cartilagem.¹⁹ Em termos hipotéticos, esse achado pode estar de acordo com a frequência insignificante de teste positivo para COMP/TSP-5 em nossos pacientes com classe funcional III, notadamente aqueles com doença de maior duração em nosso estudo. Nenhum dos estudos citados,^{12-14,16-19} diferentemente do nosso, considerou grau funcional da AR na análise dos dados.

Quando analisamos estatisticamente os 28 pacientes com AR e teste positivo para COMP/TSP-5, verificamos que eles se distribuem de forma homogênea nas 4 classes funcionais. Os níveis médios da proteína não diferiram de forma significativa entre os grupos. Níveis elevados de COMP/TSP-5 ocorreram mesmo em estágios funcionais iniciais da doença. Infere-se, a partir destes dados, que classe funcional não modifica

o padrão de positividade para COMP/TSP-5 em pacientes com AR.

Em suma, os níveis de COMP/TSP-5 foram significativamente maiores em pacientes com AR do que em controles. Os níveis médios se mantiveram elevados em todos os graus funcionais da doença. Grau funcional não parece funcionar como parâmetro discriminativo na positividade para COMP/TSP-5 em pacientes com AR. O papel da COMP/TSP-5 como marcador prognóstico de dano articular na AR deve ser esclarecido em estudos futuros e em casuísticas maiores.

REFERÊNCIAS

- ACR Clinical Guidelines: Committee Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;5:713-22.
- American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
- Lombard-Roux P, Eberhardt K, Saxne T, et al. Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis: a prospective 5-year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:544-51.
- Wollheim F A. Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. *APMIS*. 1996;104:81-93.
- Oldberg A, Antonsson P, Lindblom K, et al. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) is structurally related to the thrombospondins. *J Biol Chem*. 1992;267:22346-50.
- Dragomir AD, Kraus VB, Renner JB, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein and clinical signs and symptoms of potential pré-radiographic hip and knee pathology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:687-91.
- Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised-criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;31:315-24.
- Hochberg Mc, Roland W, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 Revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:498-502.
- AnaMar Medical™ [Internet] Göteborg (Sweden); 2006. COMP® Elisa R 14-1006-71. Directions for use. Enzyme immunoassay. [atualizado 2007 July; acesso 2008 Oct 31]: 2040/08[p.3-12]. Disponível em: <<http://www.anamar.com/Biomarkers/Cartilagemarkers/COMPelisa/AnaMarBrux.pdf>>.
- Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:196-201.
- Kroot EJJA, Jong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of the anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1831-5.
- Recklies AD, Baillargeon L, White C. Regulation of cartilage oligomeric matrix protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 1998;41:997-1006.
- Mansson B, Carey D, Alini M, et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest*. 1995;95:1071-7.
- Forslind K, Eberhardt K, Jonsson A, et al. Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1992;31:593-8.
- Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1949;140:659-62.
- Wislowska M, Jablonska B. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Clin Rheum*. 2004;24:278-84.
- Skoumal M, Kolazar G, Klinger A. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP): a predicting factor and a valuable parameter for disease management in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum*. 2003;32:156-61.
- Momohara S, Yamanaka H, Holledge MM, et al. Cartilage oligomeric matrix protein in serum and synovial fluid of rheumatoid arthritis: potential use as a marker for joint cartilage damage. *Mod Rheum*. 2004;14:356-60.
- Neidhart M, Hause N, Paulsson M, et al. Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *Br J Rheum*. 1997;36:1151-60.

Endereço para correspondência:

HENRIQUE LUIZ STAUB
 Serviço de Reumatologia
 Hospital São Lucas da PUCRS
 Av. Ipiranga 6690, sala 220
 CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
 E-mail: reumato@pucrs.br