

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA E INTELLECTUAL DA UNICAMP

Versão do arquivo anexado / Version of attached file:

Versão do Editor / Published Version

Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042011000300002

DOI: 10.1590/S0482-50042011000300002

Direitos autorais / Publisher's copyright statement:

©2011 by Sociedade Brasileira de Reumatologia. All rights reserved.

DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo

CEP 13083-970 – Campinas SP

Fone: (19) 3521-6493

<http://www.repositorio.unicamp.br>

Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide

Licia Maria Henrique da Mota¹, Boris Afonso Cruz², Claiton Viegas Brenol³, Ivanio Alves Pereira⁴, Lucila Stange Rezende Fronza⁵, Manoel Barros Bertolo⁶, Max Victor Carioca de Freitas⁷, Nilzio Antônio da Silva⁸, Paulo Louzada-Junior⁹, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹⁰, Rodrigo Aires Corrêa Lima¹¹, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro¹²

RESUMO

Objetivo: Elaborar recomendações para o manejo da artrite reumatoide (AR) no Brasil, com enfoque no diagnóstico e na avaliação inicial da doença. **Método:** Revisão da literatura e opinião de especialistas membros da Comissão de AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Resultados e conclusões:** Foram estabelecidas 10 recomendações: 1) O diagnóstico da AR deve ser estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares; 2) Deve-se dedicar especial atenção ao diagnóstico diferencial dos casos de artrite; 3) O fator reumatoide (FR) é um teste diagnóstico importante, porém com sensibilidade e especificidade limitadas, sobretudo na AR inicial; 4) O anti-CCP (teste para anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos) é um marcador com sensibilidade semelhante a do FR, mas com especificidade superior, sobretudo na fase inicial da doença; 5) Embora inespecíficas, provas de atividade inflamatória devem ser solicitadas a pacientes com suspeita clínica de AR; 6) A radiografia convencional deve ser empregada para avaliação de diagnóstico e prognóstico da doença. Quando necessário e disponível, a ultrassonografia e a ressonância magnética podem ser utilizadas; 7) Podem-se utilizar critérios de classificação de AR (ACR/EULAR 2010), embora ainda não validados, como um guia para auxiliar no diagnóstico de pacientes com artrite inicial; 8) Deve-se utilizar um dos índices compostos para avaliação de atividade de doença; 9) Recomenda-se a utilização regular de ao menos um instrumento de avaliação da capacidade funcional; 10) Deve-se verificar, na avaliação inicial da doença, a presença ou não de fatores de pior prognóstico, como o acometimento poliarticular, FR e/ou anti-CCP em títulos elevados e erosão articular precoce.

Palavras-chave: artrite reumatoide, diagnóstico, avaliação, consenso.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(3):199-219] ©Elsevier Editora Ltda

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a

membrana sinovial das articulações, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa.¹

Trata-se de uma condição que acomete cerca de 0,5% a 1% da população mundial adulta, sendo sua ocorrência observada

Recebido em 12/3/2011. Aprovado, após revisão, em 14/3/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Sociedade Brasileira de Reumatologia – SBR.

1. Professora Colaboradora de Clínica Médica e do Serviço de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB); Doutora em Ciências Médicas pela FM-UnB

2. Mestre em Epidemiologia; Chefe do Serviço de Reumatologia do BIOCOR Instituto - Belo Horizonte, MG

3. Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Coordenador do ambulatório de artrite reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

4. Doutor em Reumatologia; Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC

5. Médica-reumatologista; Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC-UFPR; ex-fellow do Serviço de Reumatologia, Hospital Geral AKH, Áustria

6. Professor Assistente, Doutor e Coordenador da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, – Unicamp

7. Professor Adjunto de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC

8. Professor Titular da Universidade Federal de Goiás – UFG

9. Professor Livre-docente (Associado) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

10. Médica-chefe da Seção de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-FMO

11. Médico-reumatologista; Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília da UnB

12. Professor Adjunto da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Correspondência para: Licia Maria Henrique da Mota. Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2.466, conj. 93-94. CEP: 01402-000. São Paulo, SP.

E-mail: liciamhota@yahoo.com.br

em todos os grupos étnicos.² Há predomínio no sexo feminino (2 a 3 vezes em relação ao sexo masculino), ocorrendo, sobretudo, em pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, embora haja registro em todas as faixas etárias.³

Estudo multicêntrico brasileiro, em amostras populacionais das macrorregiões do país - norte, nordeste, centro-oeste e sul - encontrou prevalência de até 1% da população adulta,⁴ que corresponderia a uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas.

A AR é uma doença crônica, com potencial de dano articular irreversível, acarretando altos custos para o indivíduo acometido e para a sociedade.⁵⁻⁷

É inegável que a compreensão da fisiopatogenia da AR, seus métodos diagnósticos e manejo terapêutico sofreram consideráveis avanços nos últimos anos, destacando-se a importância dada ao período inicial da doença, a chamada AR inicial (primeiros 12 meses de sintomas da doença), reconhecida uma “janela de oportunidade terapêutica”.⁸⁻¹⁰ Apesar desses avanços, os indicadores diagnósticos e prognósticos atuais (clínicos, laboratoriais e radiográficos) têm valor restrito para o diagnóstico precoce e o estabelecimento de prognóstico individual.¹¹

As características demográficas e clínicas da AR são variáveis de acordo com a população acometida.¹² A maior parte das informações disponíveis provém da Europa e Estados Unidos.^{13,14} São poucos os estudos realizados na população brasileira.^{15,16}

A AR acomete pacientes em idade produtiva no trabalho e pode determinar importante limitação na capacidade funcional e perda de capacidade laboral, assim, custos indiretos relacionados a esse contexto devem ser incorporados às análises de farmacoeconomia.¹⁷

No Brasil, assim como nos países desenvolvidos, os custos relacionados à AR são elevados.¹⁸ Os gastos com os pacientes com AR assumem maior repercussão nos países em desenvolvimento, nos quais os recursos financeiros para a saúde são menos robustos. Isto enfatiza a importância de estudos que avaliem os custos e a alocação de recursos para o diagnóstico e tratamento da doença adaptados à nossa realidade.¹⁹

MÉTODO DA ELABORAÇÃO DO CONSENSO

O presente consenso tem o objetivo de elaborar recomendações para o tratamento da AR, com enfoque no diagnóstico da doença, levando em consideração aspectos peculiares da realidade socioeconômica brasileira.

O método da elaboração do consenso para o desenvolvimento das recomendações incluiu a revisão da literatura e

a opinião de especialistas membros da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). O levantamento bibliográfico abrangeu publicações existentes nas bases MEDLINE, SciELO, PubMed e EMBASE até março de 2011. As recomendações foram escritas e reavaliadas por todos os participantes durante três reuniões presenciais, realizadas em outubro de 2010, dezembro de 2010 e fevereiro de 2011, além de múltiplas rodadas de questionamentos e correções realizadas via internet.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares. Nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma o diagnóstico.

Diversas doenças podem cursar com artrite, fazendo diagnóstico diferencial com a AR,^{20,21} conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1

Diagnóstico diferencial das artrites

Grupos de doenças	Doenças
Infecções	Vírais (p. ex., dengue, HIV, parvovírus, citomegalovírus, vírus da hepatite), bacterianas (p. ex., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>S. aureus</i>), micobacterianas, fúngicas e outras
Espondiloartrites	Artrites reativas (<i>Chlamydia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i>), espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrites enteropáticas
Doenças reumáticas sistêmicas	Lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite/dermatomiosite, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, polimialgia reumática, vasculites sistêmicas e outras
Artrites microcristalinas	Gota, doenças por depósito de cristal de pirofosfato de cálcio ou outros
Doenças endócrinas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo
Doenças neoplásicas	Doença neoplásica metastática, linfoma, síndromes paraneoplásicas e outras
Outras	Osteoartrite, hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, doença do soro, angioedema

Quando a AR se apresenta em sua forma bem definida, com todos os achados típicos, o reconhecimento é facilitado. O diagnóstico na fase inicial da doença, contudo, pode ser difícil, já que alterações sorológicas e radiográficas características muitas vezes estão ausentes.²²

As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares. Sendo uma doença sistêmica, sintomas gerais como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares.²³

MANIFESTAÇÕES ARTICULARES

As manifestações articulares da AR podem ser reversíveis em sua fase inicial, porém, quando já ocorreu destruição articular, as alterações causadas pela sinovite persistente, destruição óssea e cartilaginosa, imobilização e alterações musculares, tendinosas e ligamentares, são irreversíveis.

A característica básica da manifestação articular da AR é a inflamação da sinóvia (sinovite), podendo acometer qualquer uma das articulações diartrodiais do corpo.

A queixa clínica é de dor, inchaço e limitação dos movimentos das articulações acometidas. Ao exame físico, observa-se presença de dor, aumento de volume das articulações, derrame intra-articular, calor e, eventualmente, rubor. Nas articulações profundas, como os quadris e ombros, esses achados podem não ser evidentes.²³

São características da artrite na AR:²³

- a) *Acometimento poliarticular*: geralmente mais de quatro articulações estão envolvidas. No entanto, a doença pode iniciar-se e eventualmente persistir como mono ou oligoartrite.
- b) *Artrite em mãos e punhos*: o acometimento dos punhos, metacarpofalangeanas (MCF) e interfalangeanas proximais (IFP) é frequente desde o início do quadro. O acometimento das interfalangeanas distais (IFD) é raro, o que é útil para diferenciar a AR de outras condições, como a osteoartrite e a artrite psoriásica.
- c) *Artrite simétrica*: acometimento simétrico das articulações é comum, embora em se tratando das IFP, MCF e metatarsofalangeanas (MTF), a simetria não necessite ser completa.
- d) *Artrite cumulativa ou aditiva*: a artrite costuma ter padrão cumulativo (acometer progressivamente novas articulações, sem deixar de inflamar as anteriormente afetadas).
- e) *Rigidez matinal*: a rigidez matinal prolongada, caracterizada por enrijecimento e sensação de inchaço, percebida, sobretudo pela manhã, é um aspecto quase universal da inflamação sinovial. Diferente da breve rigidez observada na osteoartrite (geralmente 5 a 10 minutos), no caso das doenças inflamatórias, a rigidez dura mais de 1 hora. Esse fenômeno se relaciona à imobilização que ocorre durante o sono ou repouso e não com a hora do dia. A duração tende a se correlacionar com o grau da inflamação, sendo um parâmetro que deve ser documentado para acompanhamento da doença.^{24,25}

MANIFESTAÇÕES EXTRA-ARTICULARES

Embora as manifestações articulares sejam as mais características, a AR pode ocasionar acometimento em outros órgãos e sistemas. As manifestações extra-articulares mais frequentes incluem quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos. São mais observadas em pacientes com doença grave e poliarticular, sorologia positiva para fator reumatoide (FR) ou anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP - do inglês, *anti-cyclic citrullinated peptide antibody*) e com nódulos reumatoides.^{26,27}

Estudos brasileiros confirmaram, como manifestações iniciais da doença, o acometimento poliarticular, com sinovite persistente em mãos, rigidez matinal prolongada, elevada contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, além de fadiga.^{15,16}

EXAMES LABORATORIAIS

Medidas da resposta da fase aguda

Os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar a atividade da AR são as provas de atividade inflamatória, velocidade de hemossedimentação (VHS) e dosagem da proteína C reativa (PCR).²⁸ A VHS geralmente é aferida pelo método de Westergren (mm/primeira hora), a PCR, preferencialmente, por método quantitativo, com medidas em mg/dL ou mg/L.

Embora sejam frequentemente solicitados durante o acompanhamento, e possam apresentar correlação com períodos de atividade de doença, tais exames não são específicos. A PCR e a VHS variam de acordo com idade e sexo, e a VHS pode sofrer a influência de diversas variáveis, incluindo níveis de hemoglobina, gravidez, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, entre outras.²⁹

Em coorte brasileira de AR inicial, mais de dois terços dos pacientes avaliados apresentaram elevação das provas de atividade inflamatória testadas (VHS e PCR) na visita inicial.³⁰

Autoanticorpos

Alguns autoanticorpos atuam como potenciais marcadores de diagnóstico na AR, entre eles, o FR e diversos anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados (ACPA - do inglês, *anti-citrullinated protein/peptide antibodies*), incluindo os anti-CCP.³¹

Fator reumatoide

O FR é um anticorpo dirigido contra a porção Fc da IgG.³² Classicamente associado à AR, é encontrado no soro de cerca

de 70% dos pacientes e se correlaciona estatisticamente com pior prognóstico. Níveis mais elevados se associam à doença agressiva, presença de nódulos reumatóides e manifestações extra-articulares.³¹

Individualmente, o valor diagnóstico do FR é limitado já que 30% a 50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo.³² Além da baixa sensibilidade, a especificidade do exame também é limitada. O FR pode ser positivo em pessoas sem artrites, sendo essa prevalência aumentada com o envelhecimento.³³ O FR pode ainda estar presente em diversas outras condições, reumatológicas ou não.^{34,35} Assim, a negatividade do FR não exclui o diagnóstico de AR e sua positividade deve ser cuidadosamente interpretada de acordo com os achados clínicos.

Dados brasileiros (coorte incidente de AR inicial) mostram prevalência de FR em cerca de 50% dos pacientes.³⁰

Anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados

Recentemente, diversos ACPA emergiram como ferramenta diagnóstica importante para a AR, com sensibilidade semelhante e especificidade superior a do FR, além de possível participação na fisiopatogenia da doença.³⁶ Sua função como possíveis marcadores de atividade da AR é questionável.³⁷

Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos

Entre os anticorpos dirigidos contra antígenos do sistema filagrina-citrulina estudados, os anti-CCP demonstraram maior aplicabilidade clínica. Trata-se de um exame com sensibilidade de 70%-75% e especificidade de cerca de 95%, sendo útil sobretudo no subgrupo de pacientes com artrite na fase inicial e FR negativo.³⁸

Sua pesquisa é válida na investigação de artrites indolenciadas. Os anti-CCP são detectados muito precocemente na evolução da AR e podem ser usados como um indicador de progressão e prognóstico da doença.³⁹⁻⁴⁸

Outros anticorpos

Outros autoanticorpos vêm sendo utilizados na investigação da AR. O objetivo é desenvolver métodos com sensibilidade e especificidade para o diagnóstico mais precoce da doença, marcadores de atividade mais confiáveis e indicadores de prognóstico. Entre eles, anticorpos contra vimentina citrulinada mutada (anti-MCV - do inglês, *mutated citrullinated vimentin*),⁴⁹⁻⁵¹ antikeratina (AKA - do inglês, *antikeratin antibodies*) e fator antiperinuclear (APF - do inglês, *anti-perinuclear factor*),⁵² antifilagrina,⁵³ antifibrinogênio citrulinado (ACF - do inglês, *antibodies to citrullinated human fibrinogen*),⁵⁴ e o

antiproteína A2 do complexo de ribonucleoproteína nuclear heterogêneo (anti-RA 33),⁵² anti-interleucina 1 (anti-IL1),⁵⁵ anti-1- α -enolase,⁵⁶ antiprodutos finais da glicação avançada.⁵⁷ Esses anticorpos têm, em geral, boa especificidade, mas sensibilidade inferior ao anti-CCP para o diagnóstico da AR.

Os recentes critérios para classificação da AR,⁵⁸ estabelecidos em conjunto pelo comitê do Colégio Americano de Reumatologia (ACR - do inglês, *American College of Rheumatology*) e pela Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR - do inglês, *European League Against Rheumatism*) 2010, definem no item “autoanticorpos” apenas FR e ACPA. Para efeito desses critérios, os valores de FR ou ACPA são estabelecidos como negativos, títulos baixos e títulos elevados. Levando-se em consideração que tanto FR quanto anti-CCP são medidos em UI, considera-se resultado negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade (LSN) para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o LSN, mas menor ou igual três vezes o mesmo limite; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a três vezes o LSN.

Avaliação genética

Inúmeros marcadores genéticos foram descritos em associação com a ocorrência da AR. No entanto, somente a pesquisa dos alelos de HLA-DRB1 (presença do epítipo compartilhado) e dos genes PTPN22 são as alterações genéticas associadas a AR bem estabelecidas, com forte nível de evidência.⁵⁹ A interação entre HLA-DRB1, tabagismo e anti-CCP determina um perfil de doença mais grave e de pior prognóstico. No entanto, apesar de útil para a caracterização de pacientes com pior prognóstico, os elevados custos da tipificação do HLA-DRB1 ainda limitam a sua utilização na prática diária.^{59,60}

MÉTODOS DE IMAGEM

Radiografia convencional

A radiografia convencional é o método de imagem mais utilizado na avaliação de dano estrutural articular na AR. Além de ser uma ferramenta útil para diagnóstico, é importante quando repetida em intervalos regulares, no monitoramento da progressão da doença.⁶¹

Os achados radiográficos iniciais incluem aumento de partes moles e osteopenia justa-articular. As lesões mais características, como redução do espaço articular e erosões ósseas, aparecem mais tardiamente.

A presença de erosão óssea deve ser considerada como fator de risco para o desenvolvimento de artrite persistente

quando observada nos estágios iniciais da doença.⁶² Ela está relacionada com limitação funcional e, conseqüentemente, com um pior prognóstico.⁶³

Ultrassonografia

A sensibilidade da ultrassonografia musculoesquelética e da ressonância magnética na detecção de dano estrutural é superior à sensibilidade da radiografia convencional.⁶⁴

A ultrassonografia, quando realizada por operador experiente em doenças musculoesqueléticas, é um método útil na detecção precoce e no monitoramento de atividade inflamatória e dos sinais de destruição articular.⁶⁵

Em comparação à ressonância magnética, é um exame de menor custo, sem contraindicações para pacientes com implantes metálicos ou com claustrofobia. Além disso, permite exame dinâmico da articulação, possibilita avaliação comparativa contralateral, assim como avaliação de outras estruturas anatômicas.⁶⁴⁻⁶⁷

A utilização do *power Doppler* e do *Doppler colorido* podem complementar o exame e auxiliar na caracterização da atividade inflamatória.⁶⁸

Ressonância magnética

A ressonância magnética é o método mais sensível para detectar as alterações da AR em sua fase inicial. Permite avaliar alterações estruturais de partes moles, ossos e cartilagens, além de erosões antes das radiografias convencionais.⁶⁹

Além dos achados radiográficos convencionais na AR, a ressonância magnética é capaz de detectar edema ósseo, que mostrou ser um preditor de erosão óssea.⁶⁵

No Brasil, fatores como alto custo e falta de padronização do método limitam a sua utilização na prática clínica.

A Tabela 2 descreve vantagens e desvantagens dos métodos de imagem utilizados na avaliação de pacientes com AR.

Outros exames de imagem

Outros métodos de exames de imagem, incluindo aqui a cintilografia óssea e a tomografia computadorizada, não são atualmente recomendados para o diagnóstico da AR.⁷⁰⁻⁷²

NOVOS CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA AR

A classificação da AR era essencialmente baseada nos critérios introduzidos pelo ACR em 1987,⁷³ apresentados na Tabela 3, que não apresentavam boa *performance* na AR inicial.⁷⁴ Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de

Tabela 2

Vantagens e desvantagens dos métodos de imagem utilizados na avaliação de pacientes com AR

Métodos	Vantagens	Desvantagens
Radiografia convencional	- Baixo custo - Fácil acesso	- Representação bidimensional de lesão tridimensional - Exposição à radiação ionizante - Baixa sensibilidade para dano ósseo precoce
Ultrassonografia	- Custo intermediário - Ausência de radiação ionizante - Permite exame de várias articulações - Possibilita guiar intervenções diagnósticas e terapêuticas - Detecção de dano estrutural cartilaginoso e ósseo precocemente - Detecção de atividade inflamatória com o uso de <i>power Doppler</i>	- Exame operador-dependente - Pouco sensível para detecção de alterações em articulações profundas (quadril)
Ressonância Magnética	- Alta sensibilidade - Ausência de radiação ionizante - Complementação do exame com contraste - Detecção de edema ósseo, dano estrutural cartilaginoso e ósseo precocemente	- Alto custo - Disponibilidade limitada do equipamento - Tempo de exame prolongado - Limitação a uma articulação por exame (p. ex. joelho, mão)

Tabela 3

Critérios do Colégio Americano de Reumatologia 1987 para classificação da artrite reumatoide

Critério	Definição
1) Rigidez matinal	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
2) Artrite de três ou mais áreas articulares	Ao menos três áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)
3) Artrite das articulações das mãos	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais
4) Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
5) Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares
6) Fator reumatoide sérico positivo	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
7) Alterações radiográficas	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

Para a classificação como artrite reumatoide, o paciente deve satisfazer a pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios 1 até o 4 devem estar presentes por, no mínimo, 6 semanas. Modificado a partir de Arnett *et al.*⁷³

longa duração, e eram considerados até então o padrão para a seleção de pacientes para estudos clínicos. Tais critérios apresentam sensibilidade de 91%-94% e especificidade de 89% para AR estabelecida. No entanto, eles incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatóides, sendo considerados subótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40%-90% e especificidade de 50%-90%).⁷⁵

Por isso, tornou-se necessário o estabelecimento de novos critérios de classificação para a AR, enfocando de maneira especial a fase precoce da doença.⁵⁸

Tabela 4
Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR

População-alvo (quem deve ser testado?)	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).*	
Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença.	
*Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.	
Acometimento articular (0-5)	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5
Sorologia (0-3)	
FR negativo E ACPA negativo	0
FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2
FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3
Duração dos sintomas (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
AProvas de atividade inflamatória (0-1)	
PCR normal E VHS normal	0
PCR anormal OU VHS anormal	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR. O domínio **acometimento articular** refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalangeanas distais do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpa). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as *metacarpofalangeanas*, *interfalangeanas proximais*, *metatarsofalangeanas (segunda a quinta)*, *primeira interfalangeana* e *punhos*, e como **grandes articulações** *ombros*, *cotovelos*, *quadril*, *joelhos*, *tornozelos*. *Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras)* podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida.

No domínio **sorologia**, considera-se o resultado de fator reumatóide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a 3 vezes o limite superior da normalidade. O domínio **duração dos sintomas** se refere ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação.

Já as **provas de atividade inflamatória** (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado. Modificado a partir de: Aletaha et al.⁵⁸

Os novos critérios classificatórios ACR/EULAR podem ser aplicados a qualquer paciente, desde que dois requisitos básicos estejam presentes:

- 1) Deve haver evidência de sinovite clínica ativa no momento do exame em pelo menos uma articulação.
- 2) Os critérios só são aplicáveis aos pacientes para os quais a sinovite não possa ser melhor explicada por outros diagnósticos.

Os critérios propostos (Tabela 4) se baseiam em um sistema de pontuação através de um escore de soma direta. As manifestações são divididas em quatro domínios: acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. A contagem de articulações acometidas pode utilizar métodos de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética), em caso de dúvida. Uma pontuação maior ou igual a 6 classifica um paciente como tendo AR.⁵⁸ Os critérios podem ser preenchidos de forma prospectiva ou retrospectiva, se houver registro adequado.

É importante frisar que, se o paciente apresentar uma história compatível com AR, mesmo que não documentada, e erosões radiográficas típicas, pode-se proceder diretamente a classificação como AR, independente do preenchimento dos critérios.⁵⁸

Os novos critérios 2010 não são *diagnósticos*, e sim *classificatórios*. Sua função é basicamente definir populações homogêneas para finalidade de estudo.

O diagnóstico clínico é extremamente complexo, e inclui diversos aspectos que dificilmente poderiam ser resumidos na forma de um escore de critérios.⁵⁸ Eventualmente, os critérios formais podem servir como um guia para o estabelecimento do diagnóstico clínico.

Vários aspectos referentes aos novos critérios precisam ser analisados com cuidado antes que eles sejam universalmente aceitos. No entanto, é imprescindível que esses critérios sejam validados em diferentes populações, incluindo coortes brasileiras de AR inicial.

AValiação DA ATIVIDADE DE DOENÇA

Estabelecido o diagnóstico da AR, os fatores prognósticos e a ocorrência de comorbidades, é importante, ainda na avaliação inicial da doença, caracterizar os parâmetros que serão úteis para a monitoração adequada da atividade da doença.

Alguns dos parâmetros validados que se correlacionam com a atividade da AR são: escalas visuais da dor pelo paciente, da atividade de doença pelo paciente e pelo médico, número de articulações dolorosas e edemaciadas, instrumentos de avaliação da capacidade funcional (como o HAQ - do inglês,

Health Assessment Questionnaire), provas inflamatórias (VHS e/ou PCR), fadiga, duração da rigidez matinal, radiografia de mãos, punhos e pés, e índices de qualidade de vida (como o SF36 - do inglês, *short form 36*).⁷⁶⁻⁸¹

Utilizando esses parâmetros, foram criados e validados índices compostos da atividade de doença (ICAD). Os principais índices são o índice de atividade da doença - DAS28 (do inglês, *disease activity score 28*), o índice simplificado de atividade de doença - SDAI (do inglês, *simplified disease activity index*) e o índice clínico de atividade de doença - CDAI (do inglês, *Clinical Disease Activity Index*). Esses índices utilizam uma contagem articular mais simplificada, de 28 articulações (IFP, MCF, punhos, cotovelos, ombros e joelhos, bilateralmente) e determinam um valor numérico para atividade da AR. As Tabelas 5, 6 e 7 detalham melhor como calcular e utilizar tais índices.⁸²⁻⁹¹

Existe uma boa correlação entre os ICAD (CDAI, SDAI e DAS28) e qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente. Pacientes que estão em remissão ou baixa atividade de doença, por qualquer índice, também apresentam menor progressão radiográfica e melhor evolução funcional. Portanto, deve-se sempre objetivar manter o paciente em remissão clínica ou, se isso não for possível, ao menos em estado de baixa atividade de doença.⁸³

QUALIDADE DE VIDA E INCAPACIDADE

Avaliar a qualidade de vida e incapacidade na AR é de grande importância para melhor compreensão da evolução da doença.⁹²

A AR, mesmo em sua fase inicial, pode ocasionar considerável impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL - do inglês, *health-related quality of life*).⁹³ HRQoL

Tabela 5

Cálculo e valor total dos índices compostos da atividade de doença (ICAD)

Elementos	SDAI	CDAI	DAS28 (com 4 variáveis)
Contagem de articulações edemaciadas	(0-28) Soma simples	(0-28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Contagem de articulações dolorosas	(0-28) Soma simples	(0-28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Reagentes de fase aguda	PCR (0,1 - 10 mg/dL)	—	VHS 2-100 mm ou PCR 0,1-10 mg/dL transformação logarítmica
Avaliação global saúde (Paciente)	—	—	0-100 mm
Avaliação de atividade de doença (Paciente)	(0-10 cm)	(0-10 cm)	—
Avaliação de atividade de doença (Avaliador)	(0-10 cm)	(0-10 cm)	—
Índice total (Variação do índice)	Soma simples (0,1-86)	Soma simples (0-76)	Requer inserir o número na calculadora (0,49-9,07)

SDAI: Índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação. Assumindo uma variação entre 2 e 100 mm/h para a VHS e entre 0,1 e 10 mg/dL para a PCR.

Tabela 6

Pontos de corte dos índices compostos de acordo com a atividade da AR

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	≤ 5
	Baixa	> 5 e ≤ 20
	Moderada	> 20 e ≤ 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	≤ 10
	Moderada	> 10 e ≤ 22
	Alta	> 22
DAS28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6 e ≤ 3,2
	Moderada	> 3,2 e ≤ 5,1
	Alta	> 5,1

SDAI: Índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); modificado a partir de Aletaha *et al.*⁸³

Tabela 7

Resposta de acordo com a variação de pontos dos Índices Compostos de Atividade da Doença

Índice	Tipo de resposta
Resposta EULAR - DAS28 ⁸⁹⁻⁹⁰	Boa: queda maior que 1,2 ponto e o paciente atingindo DAS28 com baixa atividade (< 3,2) Moderada: queda de 1,2 pontos no DAS28; queda entre 0,6 e 1,2 pontos com declínio da atividade da doença de alta para moderada atividade ou de moderada para baixa atividade
Resposta SDAI ⁹¹	Boa: queda de 17 pontos Moderada: queda de 7 pontos
Resposta CDAI ⁹¹	Boa: queda de 14 pontos Moderada: queda de 6 pontos

SDAI: Índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); modificado a partir de Aletaha *et al.*⁹¹

é um conceito bastante amplo, que pode ser simplificado como o impacto da saúde na habilidade funcional de um indivíduo e no bem-estar percebido nos domínios físico, mental e social da vida.⁹⁴

Vários instrumentos têm sido propostos com a finalidade de avaliar a qualidade de vida nos pacientes com AR, detectar alterações no estado de saúde ao longo do tempo, bem como avaliar o prognóstico e os riscos e benefícios de determinada intervenção terapêutica, incluindo instrumentos genéricos e específicos.⁹⁵⁻¹¹⁶ Os mais utilizados são o HAQ, incluindo as versões modificada - mHAQ (do inglês, *modified HAQ*) e o índice de incapacidade - HAQ-DI (do inglês, *HAQ disability index*), além do SF-36.

Estudos em coorte brasileira de AR inicial mostraram que há importante impacto na qualidade de vida no momento do diagnóstico, conforme avaliação pelos questionários HAQ e SF-36.¹¹⁷

DETERMINAÇÃO DE PROGNÓSTICO

Grande progresso foi feito no sentido de identificar características clínicas e laboratoriais associadas a maior destruição articular e pior prognóstico. Essas características incluem sexo feminino, tabagismo, início da doença em idade mais precoce, baixo nível socioeconômico, presença de autoanticorpos como FR e anti-CCP em títulos elevados, VHS e PCR persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, presença de manifestações extra-articulares, índices elevados

Tabela 8

Características associadas à maior progressão radiográfica e pior prognóstico em pacientes com artrite reumatoide

Sexo feminino
Tabagismo
Baixo nível socioeconômico
Início da doença em idade mais precoce
Fator reumatóide e/ou anti-CCP em títulos elevados
Provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa) persistentemente elevadas
Grande número de articulações edemaciadas
Presença de manifestações extra-articulares
Atividade da doença elevada aferida por índices objetivos de atividade da doença como DAS28 e suas variações, CDAI e SDAI
Presença de erosões precocemente na evolução da doença
Epítipo compartilhado

Anti-CCP: Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença.

de atividade inflamatória da doença como o DAS e suas variações, SDAI ou CDAI, e a verificação de erosões precoces (Tabela 8).¹¹⁸⁻¹²⁹ Outro fator associado a pior prognóstico é a presença do epítipo compartilhado, mas seu uso é limitado por não estar disponível comercialmente.^{130,131}

Recomendações da sociedade brasileira de reumatologia para o diagnóstico e a avaliação inicial da artrite reumatoide

Com base nas considerações feitas e em aspectos peculiares da realidade socioeconômica brasileira, os especialistas membros da Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia fazem as recomendações resumidas na Tabela 9

Tabela 9

Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide

Recomendação 1: O diagnóstico da AR deve ser estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares. Nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico confirma o diagnóstico.

Recomendação 2: Deve-se dedicar especial atenção ao diagnóstico diferencial dos casos de artrite, considerando, entre outras causas, infecções, espondiloartrites, outras doenças reumáticas sistêmicas, artrites microcristalinas, doenças endócrinas e doenças neoplásicas.

Recomendação 3: O fator reumatoide é um teste diagnóstico importante, porém com sensibilidade e especificidade limitadas, sobretudo na artrite reumatoide inicial. Fora do contexto clínico adequado, a positividade do exame não confirma o diagnóstico, e a negatividade não o exclui.

Recomendação 4: O anti-CCP é um marcador com sensibilidade semelhante a do fator reumatoide, mas com especificidade superior, sobretudo na fase inicial da doença. Recomenda-se a sua pesquisa em pacientes com suspeita clínica de artrite reumatoide e fator reumatoide negativo.

Recomendação 5: Embora inespecíficas, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa quantitativa) devem ser solicitadas em pacientes com suspeita clínica de artrite reumatoide.

Recomendação 6: A radiografia convencional deve ser empregada para avaliação de diagnóstico e prognóstico da doença. Quando necessário e disponível, a ultrassonografia e a ressonância magnética podem ser utilizadas.

Recomendação 7: Pode-se utilizar critérios de classificação de AR (ACR/EULAR 2010), embora ainda não validados, como um guia para auxiliar no diagnóstico de pacientes com artrite inicial.

Recomendação 8: Deve-se utilizar um dos índices compostos (DAS28, SDAI e CDAI) para avaliação de atividade de doença.

Recomendação 9: Recomenda-se a utilização regular de ao menos um instrumento de avaliação da capacidade funcional, sugerindo-se o mHAQ ou o HAQ-DI.

Recomendação 10: Deve-se verificar, na avaliação inicial da doença, a presença ou não de fatores de pior prognóstico, como o acometimento poliarticular, fator reumatoide e/ou anti-CCP em títulos elevados, tabagismo e erosão articular precoce.

Anti-CCP: Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; mHAQ: *Health Assessment Questionnaire* modificado; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire* - índice de incapacidade.

para o diagnóstico e a avaliação inicial de pacientes com possível diagnóstico de AR.

CONCLUSÕES

Este consenso foi realizado pela Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia com o objetivo de elaborar recomendações para o diagnóstico e a avaliação inicial da AR no Brasil. Dadas a extensão territorial e a diversidade entre as macrorregiões brasileiras, é possível que haja características peculiares quanto ao diagnóstico diferencial e ao acesso a determinadas tecnologias (de laboratório ou de exames de imagem) em diferentes locais.

É importante diagnosticar a AR, sobretudo em sua fase inicial.

Não diagnosticar, e conseqüentemente, não tratar de forma adequada um paciente com AR aumenta o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. É necessário o pronto-envolvimento do reumatologista na avaliação do paciente com artrite, considerando-se, sobretudo, sua maior experiência e familiaridade com os possíveis diagnósticos diferenciais e com a abordagem de investigação.

Apesar de haver recentes diretrizes sobre o diagnóstico da AR, é relevante rever o assunto, considerando aspectos da realidade brasileira.

Desta forma, o propósito final em estabelecer recomendações para AR é definir e embasar os reumatologistas brasileiros, utilizando evidências obtidas em estudos controlados, a fim de homogeneizar a abordagem diagnóstica da AR dentro do contexto socioeconômico brasileiro.

Como a evolução de conhecimentos nessa área é bastante rápida, sugere-se a atualização regular e periódica das recomendações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. José Alexandre Mendonça e aos demais membros da Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Reumatologia pela revisão do texto sobre métodos de imagem para o diagnóstico da artrite reumatoide.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-11.
2. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:589-604.
3. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4:S265-72.
4. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.
5. Emery P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *British J Rheumatol* 1994; 33:765-8.
6. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S71-4.
7. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones W *et al.* Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology* 2001; 40:447-52.
8. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes GM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1084-8.
9. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120:936-9.
10. Haque UJ, Bathon JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005; 19:179-89.
11. Cabral D, Katz JN, Weinblatt ME, Ting G, Avorn J, Solomon DH. Development and assessment of indicators of rheumatoid arthritis severity: results of a Delphi panel. *Arthritis Rheum* 2005; 53:61-6.
12. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R *et al.* Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2):R42.
13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR *et al.* American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(6):762-84.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964-75.
15. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3):235-48.
16. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Descriptive analysis of the demographical and clinical characteristics of the patients with rheumatoid arthritis in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(2):84-90.
17. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R *et al.* Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):995-1003.
18. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health* 2008; 11(5):869-77.
19. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(1):24-31.
20. Mease PJ. Inflammatory musculoskeletal disease: identification and assessment. *J Rheumatol* 2011; 38(3):557-61.
21. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376(9746):1094-108.

22. Dixon WG, Symmons DP. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:37-53.
23. Woolf AD. How to assess musculoskeletal conditions. History and physical examination. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(3):381-402.
24. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993; 20(7):1138-42.
25. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 2004; 31:1723-6.
26. Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT, Lindqvist E. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11):1543-44.
27. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol* 2011; 22:[epub ahead of print].
28. Devlin J. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997; 24:9-13.
29. da Mota LM, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol* 2009; 28(10):1127-34.
30. da Mota LM, dos Santos Neto LL, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(4):375-88.
31. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract & Res Clin Rheum* 2005; 19:55-72.
32. Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 2005; 38:11-6.
33. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A *et al.* Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology* 2003; 42(8):939-46.
34. Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:157-61.
35. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revised rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:951-60.
36. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1079-84.
37. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:295-303.
38. Raza K, Breese M, Nightingale P, Kumar K, Potter T, Carruthers DM *et al.* Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptides in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:231-8.
39. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:300-5.
40. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Levarht EW, Stoeken-Rijsbergen G, Huizinga TW *et al.* Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2232-41.
41. Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, Peschken CA, Markland J, van der Woude D *et al.* Marked differences in fine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3000-08.
42. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes REM, Huizinga TWJ. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R949-58.
43. Scott DL, Wolf F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376:1094-108.
44. Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anti-citrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(3):491-500.
45. Santiago M, Baron M, Miyachi K, Fritzler MJ, Abu-Hakima M, Leclercq S *et al.* A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27:77-83.
46. Anjos LME, Pereira IA, d'Orsi E, Seaman A, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) ELISAs and their combination with IgA third generation ELISA for the diagnosis of RA. *Clin Rheumatol* 2009; 28:153-8.
47. Caro-Oleas JL, Fernandez-Suarez A, Reneses-Casteros S, Porrino C, Nunes-Roldan A, Wichmann-Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third generation anti-cyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1396-401.
48. Lutteri L, Malaise M, Chapelle JP. Comparison of second- and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies assays for detecting rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2007; 386:76-81.
49. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1):85-8.
50. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ, Dijkmans BA. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R12.
51. Mathson L, Mullazei M, Wick MC, Sjöberg O, van Vollenhoven R, Klareskog L *et al.* Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008; 58:36-45.
52. Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, De Bandt M, Elias A, Nicaise P *et al.* Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol* 1996; 35:620-4.

53. Vittecoq O, Incauragarat B, Jouen-Beades F, Legoeud J, Letourneur O, Rolland D *et al.* Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in na ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 135:173-80.
54. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L *et al.* Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1199-204.
55. Graudal N, Svenson M, Tarp U, Garred P, Jurik A, Bendtzen K. Autoantibodies against interleukin-1 alfa in rheumatoid arthritis: association with long-term radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:598-602.
56. Saulot V, Vittecoq O, Charlionet R, Fardellone P, Lange C, Marvin L *et al.* Presence of autoantibodies to the glycolytic enzyme alpha-enolase in sera from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1196-201.
57. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Lee J, Hoxworth J, McCoy A, Yarboro C *et al.* Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantivodies to IgG-AGE in patients with early synovitis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:R82-90.
58. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9):1580-8.
59. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-72.
60. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1898-906.
61. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
62. Visser H, le CS, 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.
63. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1985; 57:1-54.
64. Jain M, Samuels J. Musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of rheumatic disease. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010; 68(3):183-90.
65. Rahmani M, Chegini H, Najafizadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus non-contrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol* 2010; 29:883-91.
66. Wakefield RJ, D'Agostinho MA, Iagnocco A, Filippucci E, Backhaus M, Scheel AK *et al.* The OMERACT ultrasound group: status of current activities and research direction. *J Rheumatol* 2007; 34:848-51.
67. Fernandes EA, Castro Júnior MR, Mistraud SAV, Kubota ES, Fernandes ARC. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: applicability and expectations. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48:25-30.
68. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, Meenagh G, Filippucci E, Riente L *et al.* Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour doppler and power doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:759-62.
69. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Møller J, Thomsen HS *et al.* Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(1):R25.
70. Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG, Karim Z, O'Connor PJ, Emery P. New approaches to imaging early inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:S18-25.
71. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H *et al.* Whole -body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med* 2009; 23(9):783-91.
72. Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alayi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Semin Nucl Med* 2009; 29:124-45.
73. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
74. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S *et al.* Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2485-91.
75. Banal F, Dougados M, Combesse C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1184-91.
76. Scott DL, Panayi GS, van Riel PL, Smolen J, van de Putte LB. Disease activity in rheumatoid arthritis: preliminary report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:521-5.
77. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B *et al.* The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36:729-40.
78. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP *et al.* World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl* 1994; 41:86-9.
79. Tugwell P, Bombardier C. A methodologic framework for developing and selecting endpoints in clinical trials. *J Rheumatol* 1982; 9:758-62.
80. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:177-81.
81. Goldsmith CH, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. OMERACT Committee. *J Rheumatol* 1993; 20:561-5.
82. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K *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:R796-806.
83. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl. 39):S100-8.
84. Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomized trials I: endpoints and treatments. *Lancet* 2005; 365:1591-5.

85. van der Heijde DM, van t Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20:579-81.
86. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieson P *et al.* Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 37:393-406.
87. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42:244-57.
88. Siegel JN, Zhen BG. Use of the American College of Rheumatology N (ACR-N) index of improvement in rheumatoid arthritis: argument in favor. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1637-41.
89. van Gestel AM, Prevoo ML, van t Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
90. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845-50.
91. Aletaha D, Funovits J, Wards MM, Smolen JS, Kvien TK. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. *Arthritis Rheum* 2009; 61(3):313-20.
92. Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Evaluation of quality of life in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37:275-81.
93. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JR JE *et al.* Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002; 8:231-40.
94. Ward MM. Outcome measurement: health status and quality of life. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:96-101.
95. Walker JG, Littlejohn GO. Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol* 2007; 26:671-3.
96. Chambers LW, MacDonald LA, Tugwell P, Buchanan WW, Kraag G. The McMaster Health Index Questionnaire as a measure of quality of life for patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 1982; 9:780-4.
97. Brook RH, Ware Jr JE, Davies-Avery A, Stewart AL, Donald CA, Rogers WH *et al.* Overview of adult health status measures fielded in Rand's Health Insurance Study. *Med Care* 1979; 17:1-131.
98. Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE *et al.* The Sickness Impact Profile: development of an outcome measure of health care. *AJPH* 1975; 65:1302-10.
99. Bergner M, Babbitt RA, Pollard WE. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14:57-67.
100. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Argyle M. The Nottingham Health Profile: an analysis of its sensitivity in differentiating illness groups. *Soc Sci Med* 1988; 17: 1411-14.
101. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
102. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140:659-62.
103. Katz S, Fors AB, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185:914-9.
104. Donaldson SW, Wagner CC, Gresham GE. A unified ADL evaluation form. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54:175-9.
105. Lee P, Jasani MK, Buchanan WN. Evaluation of a functional index in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973; 2:71-77.
106. Convery FR, Minter MA, Amiel D, Connett KL. Polyarticular disability: a functional assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58:494-9.
107. Jette AM. Functional Status Index: reliability of a chronic disease evaluation instrument. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 61:395-401.
108. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23:137-45.
109. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. The Arthritis Impact Measures Scales. *Arthritis Rheum* 1980; 23:146-52.
110. Bell MJ, Bombardier C, Tugwell P. Measurement of functional status, quality of life and utility in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:591-601.
111. Pincus T, Summey JA, Soraci Jr SA, Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26:1346-53.
112. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR patient preference disability questionnaires: an individualized functional priority approach for assessment of improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14:446-51.
113. Huiskes CJAE, Kraaijmaat FW, Bijlsma JTW. Development of a self-report questionnaire to assess the impact of rheumatic diseases on health and lifestyle. *J Rehabil Sci* 1990; 3:65-70.
114. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolf F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification for global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:498-502.
115. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, Guccione AA, Kaziz LE. AIMS-2: The content and properties of revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1-10.
116. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haralson KM, Lewis-Stevens D, Kaine JL. The Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) Questionnaire: validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum* 1992; 35:56-62.
117. da Mota LMH, Laurindo IMM, Santos-Neto LL. Prospective evaluation of the quality of life in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3):249-61.
118. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Update on the Brazilian Consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:151-9.
119. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31:519-25.
120. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL *et al.* Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-15.

121. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A *et al.* Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:120-6.
122. Hider SL, Silman AJ, Thomson W *et al.* Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis* 2009; 68:57-62
123. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:196-201.
124. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G *et al.* Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:342-9.
125. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1114-21.
126. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Ronda HK, Seys PE, Kerstens PJ *et al.* A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1333-37.
127. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic Factors of Radiological Damage in Rheumatoid Arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol* 2011; 38(1):44-52.
128. Jacobi CE, Mol GD, Boshuizen HC, Rupp I, Dinant HJ, Van Den Bos GA. Impact of socioeconomic status on the course of rheumatoid arthritis and on related use of health care services. *Arthritis Rheum* 2003; 49(4):567-73.
129. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50:481-3.
130. O'Dell JR, Nepom BS, Haire C, Gersuk VH, Gaur L, Moore GF *et al.* HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:209-13.
131. Reveille JD, Alarcon GS, Fowler SE, Pillemer SR, Neuner R, Clegg DO *et al.* HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis. The MIRA Trial Group. Minocycline in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1802-7.