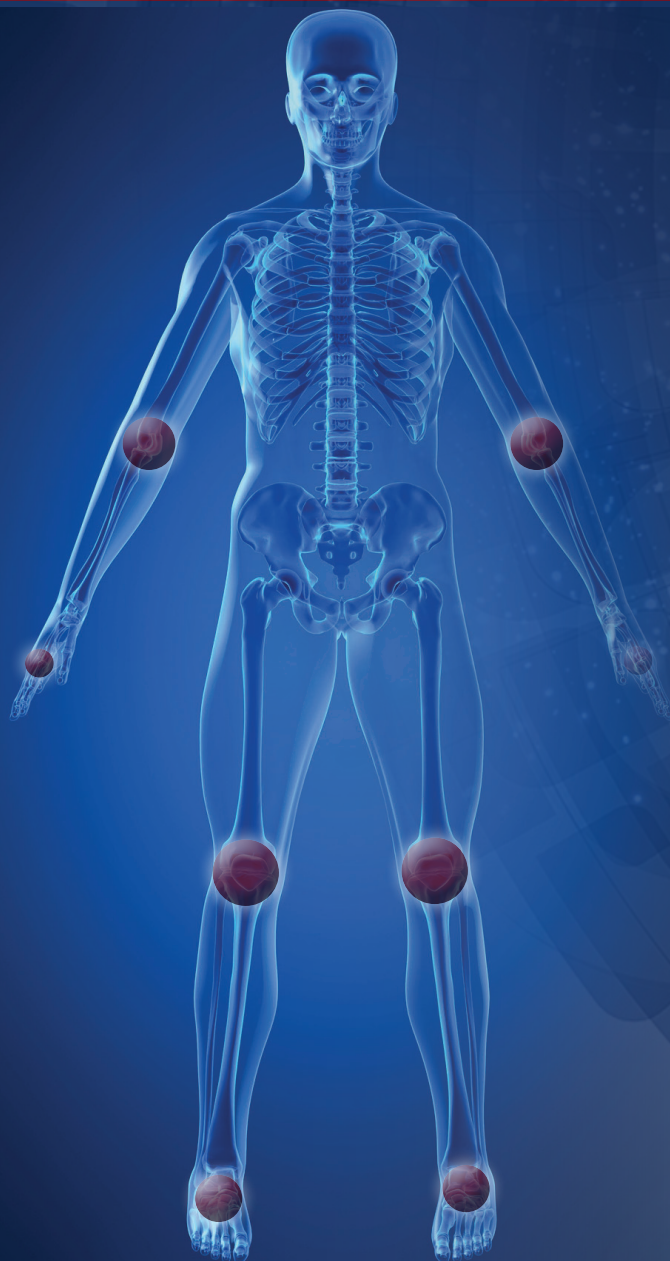


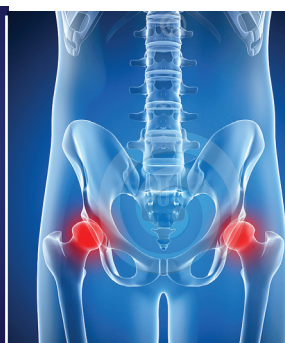
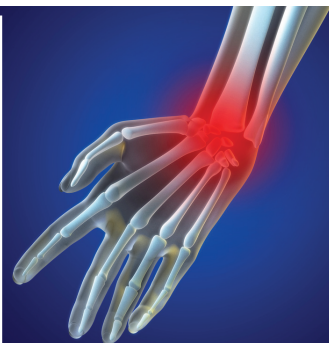
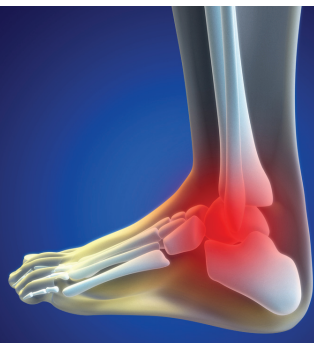
7

Seção



Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo





William Habib Chahade ▪ Daniel Brito de Araujo ▪ Rina Dalva Neubarth Giorgi ▪
Sônia Maria Alvarenga Anti ▪ Leandro Tavares Finotti

Artrite Reumatoide – Classificação, Epidemiologia, Quadro Clínico e Manifestações Sistêmicas

■ INTRODUÇÃO, CONCEITO E INCIDÊNCIA

A primeira descrição histórica da doença reumatoide foi feita no século XVIII por Laudré-Beauvais, o qual a denominou inicialmente de gota astênica primitiva. Porém, acredita-se que não seja uma enfermidade reconhecida apenas em tempos tão recentes, já que existem pinturas de épocas mais antigas retratando-a.¹ Foi, no entanto, o inglês Sir Alfred Baring Garrod quem utilizou pela primeira vez a denominação artrite reumatoide (AR), em 1859, e o francês Jean-Martin Charcot quem estabeleceu o diagnóstico diferencial entre a gota, a febre reumática, a AR e a osteoartrose.^{1,2}

Podemos considerá-la como sendo uma enfermidade imunoinflamatória crônica e sistêmica, de etiologia desconhecida, que, geralmente, acomete preferencialmente as articulações sinoviais, de característica progressiva, comprometendo gravemente a qualidade de vida.

A incidência anual da AR tem sido referida como sendo de 30 casos na população para cada 100.000 indivíduos, afetando todas as raças em qualquer faixa etária.³ O gênero feminino é mais acometido do que o masculino, em uma proporção de duas a três mulheres para um homem. A prevalência da doença é de cerca de 1% em caucasóides, variando de 0,1% (em africanos rurais) a 5% (entre as tribos indígenas norte-americanas Pima e Chippewa).³

Seu pico de início está entre os 35 e 55 anos de idade, alcançando uma incidência de 5% entre as mulheres com mais de 60 anos. Acredita-se que esteja ocorrendo um aumento na incidência entre as mulheres.

Apesar da denominação artrite reumatoide (AR) ter se perpetuado por seu constante uso, acreditamos que uma melhor denominação seria conceituá-la como doença reumatoide (DR), o que demonstraria o caráter sistêmico, e não apenas articular, desta doença.

■ CONSIDERAÇÕES ETIOPATOGÊNICAS

A AR é uma doença complexa e ainda não totalmente compreendida, resultando de uma intrincada interação entre

predisposição genética, fatores ambientais e diversos mecanismos inflamatórios e imunológicos, os quais agem em paralelo ou sequencialmente na membrana sinovial da articulação acometida.

Estudos genéticos evidenciam uma forte ligação entre a AR e os antígenos HLA-DRβ1*0404 e HLA-DRβ1 *0401 do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II.⁴ Ressalta-se que o alelo HLA-DRβ1*0404, que é o principal marcador genético de suscetibilidade para AR, encontra-se associado à produção de anticorpos antiproteínas citrulinadas. Estudos em gêmeos estimam que a contribuição de fatores genéticos na AR seja de aproximadamente 50%.⁵

Os fatores ambientais têm sido considerados importantes, embora de mecanismos ainda obscuros. Provavelmente hospedeiros geneticamente suscetíveis iniciem a sinovite poliarticular que, posteriormente, torna-se autoperpetuável. O fator estabelecido de maior risco para o desenvolvimento da AR é o tabagismo,⁶ estando fortemente associado à presença do fator reumatoide (FR) e/ou anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP). Outros fatores como sílica, poeira e óleos minerais também foram implicados como fatores de risco.² Embora não comprovado em todos os estudos, a terapia de reposição hormonal e o consumo moderado de álcool parecem ser fatores protetores.² Também tem sido observada uma forte associação entre o hábito do tabagismo, a presença do HLA-DRβ1*0404 e a presença de proteínas citrulinadas.

A interação entre a predisposição genética e fatores ambientais é provavelmente o gatilho responsável pelo início da AR. É possível que o primeiro evento que ocorra na doença reumatoide seja a ativação de linfócitos Th1 por um ou mais antígenos ainda desconhecidos, o qual é apresentado à célula T pela célula apresentadora de antígeno (células dendríticas e macrófagos) através da interação entre o receptor de célula T e o MHC classe II.^{2,4} A ativação das células T conduz a múltiplos efeitos subsequentes, incluindo ativação e proliferação de sinoviócitos e células endoteliais, recrutamento e ativação de outras células inflamatórias circulatórias e da medula óssea, secreção de citocinas e proteases pelos macrófagos e células sinoviais fibroblastos-símiles, além da produção de autoanticorpos.^{4,7}

O fator de necrose tumoral (TNF)- α e a interleucina (IL)-1 são considerados as citocinas-chave na patogênese da AR. Essas citocinas induzem a síntese e a secreção de IL-6, IL-8, proteases, prostanoides e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos,^{2,4,7,8} além de aumentarem as concentrações de metaloproteínas que levam à destruição tecidual.^{9,10,11} O TNF- α e a IL-1 são as principais citocinas liberadas pelos macrófagos na articulação de pacientes com AR, apresentando, ambos, concentrações séricas e sinovial elevadas em pacientes com doença em atividade.¹²

As células T correspondem a mais de 50% da população celular na membrana sinovial reumatoide, em sua maioria CD4+ com fenótipos de memória, e apenas cerca de 5% são linfócitos B ou plasmócitos. Tudo indica que as células T estimulam as células B com aumento de produção de anticorpos sinoviais.^{2,4}

Após a ativação de uma célula T inicial, a máxima resposta desta célula depende de duas outras moléculas coestimulatórias: CD40 e CD28, representando o segundo sinal de ativação. O primeiro sinal é representado pela proteína do HLA-classe II (DR β 1) interagindo com o receptor de célula T. Moléculas coestimulatórias são encontradas em excesso no tecido reumatoide.⁸

Após o desencadeamento da resposta imune, antígenos adicionais também reconhecidos pela célula T, podem contribuir e intensificar a reação imuneinflamatória. Quatro antígenos com estas ações patogênicas têm sido descritos: colágeno

tipo II, antígeno cartilaginoso glicoproteína-39 (gp39), imunoglobulina G e as proteínas citrulinadas – encontrados em vários locais da inflamação reumatoide – que geram anticorpos considerados altamente específicos para a AR.⁸

O início da inflamação reumatoide e de sua resposta imune parece acontecer na membrana sinovial, sendo representada pela neovascularização e pelo aparecimento de linfócitos e de leucócitos polimorfonucleares no fluido sinovial, através de migração do intravascular.

A IL-6 estimula a produção de IL-17 que juntas estimulam a liberação de citocinas, a produção de enzimas que destroem a cartilagem e a expressão de moléculas como o receptor ativador do ligante do NF κ B (RANKL). O RANKL está relacionado com a destruição óssea na AR, por meio da ativação dos pré-osteoclastos após ligação ao RANK presente na superfície dessas células, transformando-os em osteoclastos ativos, responsáveis pela absorção óssea e surgimento tanto das erosões ósseas quanto da osteopenia justa-articular além da maior incidência de osteoporose nesses pacientes.²

Intensa pesquisa tem sido realizada no sentido de identificar a célula T inicialmente ativada, o que poderia ajudar no conhecimento da estrutura e da natureza do antígeno deflagrador da enfermidade. No entanto, poucos foram os avanços, embora vários tipos de células T, com diferentes proteínas marcadoras em suas superfícies, tenham sido evidenciadas, no início da reação inflamatória.

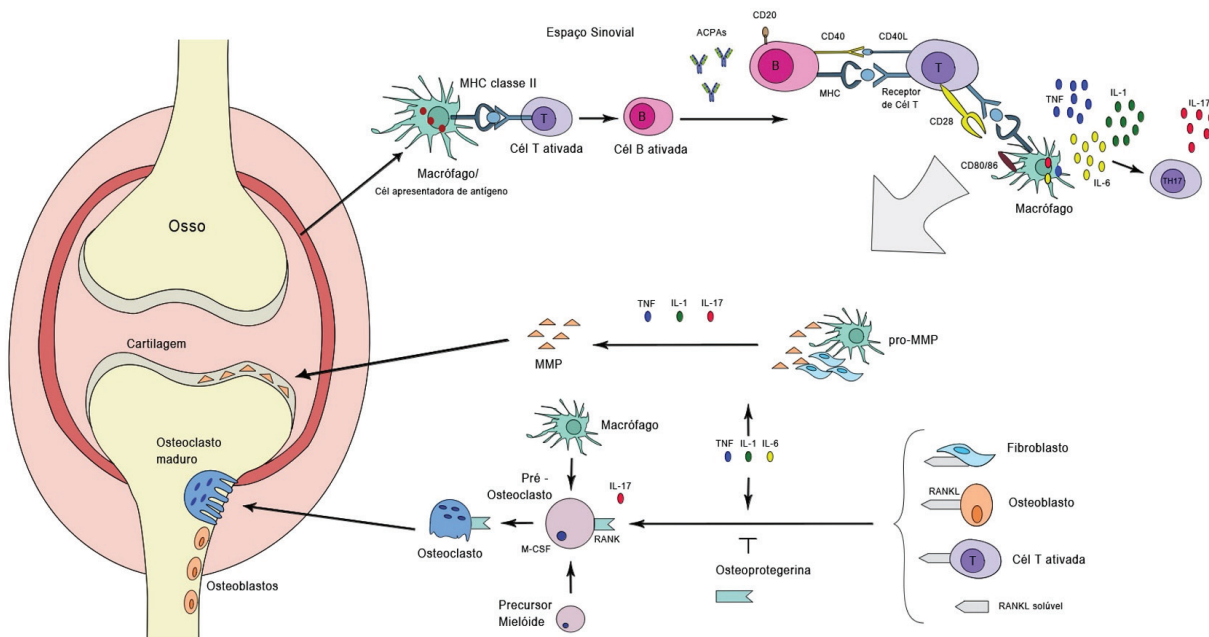


Figura 36.1 Complexos mecanismos patogênicos da AR acontecem na membrana sinovial e tecidos ósseo e cartilaginoso. A susceptibilidade genética é representada pela molécula do MHC classe II (HLA-DR4B1) das APCs que estão envolvidas na apresentação de (auto) antígeno desconhecido, responsável pela deflagração e perpetuação da resposta imune dependente do LTh. No tecido sinovial, o influxo de LTh, células mononucleares e LB desencadeia eventos imunológicos e inflamatórios, que podem ser exacerbados pela produção de autoanticorpos (como FR e ACPAs) e imunocomplexos gerados pelo LB estimulado. Citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF- α , e IL-6 (monocinas), geradas por diferentes células, são fundamentais para migração de células inflamatórias para o espaço sinovial, proliferação de LT e diferenciação de LB, além de estimular a apresentação antigênica e ativação de células não imunes implicadas diretamente na destruição do tecido articular (fibroblasto, condrócito e osteoclasto) e de promover efeitos sistêmicos. Tais citocinas induzem umas às outras, especialmente IL-6, uma das responsáveis pela polarização do fenótipo TH17 produtor da IL-17 - potente indutora pró-inflamatória e da autoimunidade. Na cartilagem, os condrócitos ativados produzem as MMPs, fundamentais na destruição cartilaginosa. No tecido ósseo, a osteoclastogênese é acelerada pelas monocinas por estimular aumento na expressão do RANK-L em diferentes células ou por efeito direto sobre pré-osteoclastos, resultando em maturação osteoclástica e erosões ósseas. APC = célula apresentadora de antígenos; LTh = linfócito T helper; LB = linfócitoB; FR = fator reumatoide; ACPAs = anticorpos contra proteínas citrulinadas; MMPs = metaloproteínas da matriz; TCR = receptor de célula T.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações musculoesqueléticas

Na AR, a artrite é de instalação insidiosa com envolvimento poliarticular simétrico, remitente, progredindo de forma aditiva da periferia para as articulações proximais. A instalação subaguda ou abrupta, quadros oligoarticulares ou mesmo de início monoarticular, também podem ser observados, embora mais raramente. A evolução monofásica autolimitada ou persistente pode ser observada com menor frequência.

Se não controlada, pode levar à deformidade articular, com limitação articular total naqueles casos resistentes ao tratamento, sendo que tanto a diminuição do espaço articular quanto as erosões podem ser demonstradas já nos primeiros dois anos de doença em mais de 70% dos pacientes.¹³⁻¹⁵

Manifestações sistêmicas

As manifestações extra-articulares da AR incluem esclerite e episclerite, vasculite cutânea, nódulos subcutâneos, amiloidose e comprometimento pulmonar, além de manifestações como anemia e fadiga. Porém, com os avanços terapêuticos, o aparecimento destas manifestações extra-articulares tornou-se cada vez mais raro.¹⁶

O comprometimento ocular mais frequente na AR é a ceratoconjuntivite *sicca*, decorrente da sobreposição de AR com síndrome de Sjögren, além de esclerite e episclerite. A esclerite, ao contrário da episclerite, que geralmente segue um curso favorável, apresenta uma evolução mais grave, podendo levar à formação de ulcerações na esclera, um quadro conhecido como escleromalacia perforante.¹⁷

O envolvimento pulmonar secundário à AR é frequente, sendo a terceira causa de óbitos nesses pacientes, após as infecções e os eventos cardiovasculares. Ocorre mais frequentemente naqueles pacientes com FR positivo, doença de longa duração, tabagistas, e com erosões ósseas à radiografia.¹⁸ As manifestações mais comuns são a doença pulmonar parenquimatosa difusa (DPPD) com fibrose de predomínio em bases, a presença de nódulos pulmonares, derrame pleural e, mais raramente, bronquiolite obliterante.^{18,19} Na DPPD o subtipo mais frequente é o padrão de pneumonite intersticial usual (PIU), além de pneumonite intersticial não específica (PINE), pneumonite intersticial linfocítica (PIL) e pneumonia em organização (BOOP).¹⁸ A evolução costuma ser mais branda que nos casos correspondentes idiopáticos e de sintomatologia tardia em fase de fibrose, embora existam raros casos fatais de pneumonite intersticial aguda com lesão alveolar difusa (Hamman-Rich *símile*). Existe ainda o risco de pneumonite de hipersensibilidade secundária às drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs) – o uso de metotrexato (MTX) apresenta um risco menor que 5% para o desenvolvimento deste quadro. Ocorre, geralmente, no início do tratamento, e a resolução do quadro se dá com a suspensão da droga e o uso de glicocorticoides (GC). Em relação aos raros casos relacionados com o uso de leflunomida, são considerados fatores de risco lesão pulmonar prévia, uso da dose de ataque, tabagismo, baixo peso e hipoalbuminemia.^{18,19}

A síndrome de Felty é caracterizada pela presença, em pacientes com AR soropositiva grave, de esplenomegalia e leucopenia, podendo, também, ocorrer febre, úlceras de membros inferiores, hepatomegalia, trombocitopenia e linfadenopatia.²⁰

Podem ser observadas neuropatias periféricas, como síndromes compressivas – síndrome do túnel do carpo e aprisiona-

mento do ramo interósseo posterior do radial, por proliferação sinovial ao nível do punho e do cotovelo, respectivamente, e polineuropatia e mononeurites múltiplas vasculíticas ou tóxicas. Mielopatia cervical compressiva por subluxação atlantoaxial deve ser sempre lembrada em pacientes com cervicalgias intensas.

Pacientes com AR, quando comparados com a população saudável, apresentam um maior risco de desenvolver infecções, complicações cardiovasculares, osteoporose e linfoma ao longo do tempo.

■ AR E GESTAÇÃO

A maior prevalência de AR entre as mulheres sugere influência do perfil hormonal na enfermidade. Além disso, observa-se melhora da sintomatologia na fase lútea do ciclo menstrual, melhora na atividade de doença em 50 a 80% dos pacientes no período da gravidez e mesmo supressão de artrite induzido por colágeno em ratas ooforectomizadas.^{21,22}

É conhecido que mulheres com AR apresentam no período pré- e pós-menopausa níveis diminuídos de de-hidroepiandrosterona (DHEA) em relação aos controles saudáveis, mas não diferem nos níveis de estrógeno.²³ A gravidez induz alterações hormonais e, no sistema imunológico, que normalmente inibem a atividade da doença reumatoide. No período gravídico, existe elevação de níveis de DHEA, cortisol, estrógeno, progesterona e norepinefrina, sendo elementos importantes na mudança do perfil de citocinas de Th₁ para Th₂ e mesmo na ação anti-inflamatória.²⁴ As mudanças imunológicas ainda incluem aumento da síntese de complemento induzido pelo estrógeno, diminuição da atividade de células *natural-killer*, aumento de receptores do TNF solúveis aumentando sua ligação e aumento de antagonistas de receptores da IL-1.²⁵

O manejo da AR durante a gravidez normalmente não traz grandes dificuldades, tendo em vista a melhora que normalmente ocorre a partir do primeiro trimestre. Na prática, as medicações costumam ser suspensas em virtude do potencial teratogênico, sendo necessário planejamento da gestação.

O MTX deve ser suspenso três meses antes da concepção, e a leflunomida, caso não seja utilizado o quelante colestiramina que auxilia na eliminação do fármaco, pode requerer até dois anos para que se alcance valores de concentrações plasmáticas que não ofereçam risco de malformação (níveis inferiores a 0,02 mg/L).

Os pacientes que entram em atividade de doença podem ser controlados com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) até o início do terceiro trimestre e doses baixas de prednisona. Hidroxicloroquina e sulfassalazina podem ser usadas se não for alcançado controle com os fármacos anteriores. Nos casos de atividade severa, pode ser aumentado o corticoide ou iniciado anti-TNF, pesando-se os riscos.²⁶ Os pacientes em uso de qualquer uma das drogas biológicas são aconselhados a suspendê-la previamente à concepção. Durante a amamentação, o manejo segue os mesmos princípios, no entanto, até 90% das pacientes experimentam reagudização da doença no pós-parto, normalmente nos primeiros três meses.

■ DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR, assim como de diversas outras enfermidades reumáticas autoimunes, é construído através da integração de uma constelação de achados clínicos, laboratoriais e de imagem. Não há sintoma, sinal ou exame

diagnóstico que, isoladamente, seja suficientemente específico para o diagnóstico. Dessa forma, seu diagnóstico é, em última análise, essencialmente clínico.

Em 1987, os critérios de classificação da AR foram revistos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Tabela 36.1),²⁷ com base em pacientes com doença de longa evolução (média de 7,7 anos de sintomas). Embora desenvolvidos com o objetivo de padronização de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, na prática oferecem um guia para o diagnóstico, já que descrevem aspectos clássicos da doença. Em suma, caracterizam uma entidade clínica representada por:

1. **Poliartrite periférica simétrica:** o aspecto clássico mais característico é o de artrite simétrica de ambas as mãos, comprometendo as articulações metacarpofalangeanas (MCFs) e interfalangeanas proximais (IFPs), além dos punhos, sendo que o envolvimento aditivo de metatarsofalangeanas (MTFs) aumenta a especificidade. No entanto, diversas outras enfermidades podem ser representadas por poliartrite periférica simétrica, principalmente a artrite psoriásica (APs), além de lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), síndrome de Sjögren (SS), síndrome antissintetase, doença por deposição de pirofosfato de cálcio (DDPC) e menos caracteristicamente a esclerose sistêmica (ES).

A apresentação atípica como monoartrite de grande articulação traz maiores dificuldades ao diagnóstico, exigindo análise do líquido sinovial, estudo de imagem e de marcadores sorológicos, sendo que, muitas vezes, apenas com o aparecimento de artrite em pequenas articulações, é estabelecido o diagnóstico. A biópsia sinovial, nestes casos, pode ajudar apenas no diagnóstico diferencial com aquelas poucas enfermidades que apresentam uma patologia sinovial típica, sendo que, quando a probabilidade de tal situação for baixa, o valor preditivo positivo do procedimento é baixo, em virtude dos achados histológicos inespecíficos da sinóvia reumatoide.

2. **Rigidez matinal prolongada:** por períodos de mais de trinta minutos ou uma hora, comum em diversas enfermidades inflamatórias, sendo útil apenas na diferenciação entre patologias inflamatórias e não inflamatórias. Podendo ser usada como parâmetro clínico de atividade da AR.

3. **Nódulos reumatóides:** são encontrados em superfícies extensoras de membros, sobre tendões e superfícies que recebem pressão, sobre articulações. Localizações viscerais como pulmão e sistema nervoso central foram descritos. São altamente específicos de artrite reumatoide, no entanto, de pouco valor para o diagnóstico precoce, visto estarem presentes em estágios avançados de doença. São associados à doença agressiva, com positividade para FR e anti-CCP, além de manifestações extra-articulares.

Podem ser confundidos com eritema nodoso (principalmente na Hanseníase com poliartrite), granulomas da granulomatose de Wegener e da síndrome de Churg-Strauss, granuloma anular, nódulos associados à hiperlipidemia e, principalmente, com tofos gotosos.

4. **Fator reumatoide:** sua positividade acrescenta valor diagnóstico, principalmente quando em altos títulos em paciente com quadro clínico compatível, porém tem especificidade limitada e pode estar ausente na doença de início recente.²⁸

5. **Achados radiológicos:** a radiografia simples de mãos, punhos e pés é usada rotineiramente para avaliação diagnóstica e monitoramento clínico. Erosões ósseas marginais (inserções capsulossinoviais) e posteriormente centrais (com perda cartilaginosa) são achados que têm seu valor limitado para o diagnóstico inicial. Porém, a presença de erosões e de porose justa-articular não são específicos, sendo encontrados em diversas artropatias inflamatórias. A avaliação dos tecidos moles (sinóvia e cartilagem) acometidos precocemente, e de pequenas erosões iniciais, é mais bem realizada por outros métodos de imagem como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM). Não há achado de imagem precoce ou tardia que, isoladamente, seja suficiente para o diagnóstico de AR.

Os critérios de classificação de 1987 apresentam sensibilidade entre 91 e 94% e especificidade de 89% nos pacientes com AR estabelecida, porém, na doença de curta duração, apresentam baixa sensibilidade, podendo ser preenchidos por diversas outras entidades clínicas, não sendo indicados na detecção de doença inicial.²⁹ Uma revisão sistemática sugere que sua sensibilidade e especificidade é de 67 e 75%, respectivamente, para prever AR em paciente com poliartrite inicial não específica.³⁰ Assim, apesar de utilizados há muitos anos, pela baixa sensibilidade e especificidade para doença inicial, os critérios ACR, de 1987, de classificação para AR vêm perdendo importância. Além disso, novos marcadores humorais como o anti-CCP, mais específicos que o FR, têm maior utilidade no diagnóstico inicial da doença.³¹

Tabela 36.1 Critérios de classificação da artrite reumatoide (ACR 1987).

1. Rigidez matinal com duração de ao menos 1 hora e por pelo menos 6 semanas.
 2. Três ou mais articulações edemaciadas por pelo menos 6 semanas, observadas pelo médico (IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF).
 3. Acometimento de pelo menos uma destas articulações: punhos, MCF ou IFP, por pelo menos 6 semanas.
 4. Envolvimento articular simétrico por pelo menos 6 semanas.
 5. Presença de nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões periarticulares.
 6. Fator reumatoide positivo.
 7. Alterações radiográficas em mãos e punhos (erosões ou osteopenia justa-articular).
- A presença de 3 critérios classifica o paciente como sendo portador de artrite reumatoide.

IFP = interfalangeana proximal, MCF = metacarpofalangeana, MTF = metatarsofalangeana.

A necessidade do diagnóstico precoce e o reconhecimento de entidades como a AR precoce (*early rheumatoid arthritis* (ERA)) e a AR muito precoce (*very early rheumatoid arthritis* (VERA)) levaram à reavaliação dos critérios classificatórios, sendo que, em 2010, novos critérios foram propostos em conjunto entre o ACR e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) (Tabela 36.2).³²

Tabela 36.2 Critérios de classificação da artrite reumatoide (ACR/EULAR 2010).

Quem deve ser testado: pacientes com ao menos uma articulação com sinovite clínica (edema) definida* Esta sinovite não podendo ser explicada por outra doença	
Critérios de classificação	Pontos
A. Envolvimento articular¹	
1 grande articulação ²	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ³ articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ⁴ (pelo menos uma pequena articulação)	5
B. Sorologia⁵	
FR negativo e AACP negativo	0
FR positivo em título baixo ou AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AACP positivo em título alto	3
C. Provas de fase aguda⁶	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
D. Duração dos sintomas⁷	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Algoritmo com base em pontuação: soma dos pontos das categorias A-D ≥ 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como tendo AR.

* Este critério deve ser usado na classificação de novos pacientes. Pacientes com doença erosiva típica da AR com um histórico prévio que preencha os critérios de 2010 devem ser classificados como tendo AR. Pacientes com doença de longa data, incluindo aqueles em que a doença está fora de atividade que, com base em histórico retrospectivo tenham preenchido os critérios de 2010 devem ser classificados como tendo AR.

¹ O envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas (IF) distais, primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídas da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

² São consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

³ São consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IF proximais, IF do primeiro quírodáctilo e articulações MTF.

⁴ Nesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

⁵ Ao menos o resultado de um dos testes é necessário para classificação, sendo que títulos positivos baixos correspondem a valores (UI) maiores até três vezes o LSN para o método, e títulos altos correspondem a valores maiores que 3 vezes o LSN. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo".

⁶ Ao menos o resultado de um teste é necessário para classificação, sendo considerada anormal baseando-se nos padrões laboratoriais locais (outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas).

⁷ Duração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto à duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR = fator reumatoide; AACP = anticorpos antiproteína/peptídeo citrulinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

Estes novos critérios destinam-se, principalmente, à detecção de pacientes com poliartrite inicial indiferenciada que estão sob maior risco de evolução com artrite persistente e erosiva de característica reumatoide.³² Também são válidos para casos de doença erosiva estabelecida compatível com AR e para casos de longa evolução sem atividade que preencham, atualmente ou previamente, estes critérios para classificação. Este modelo é o paradigma atual da construção do diagnóstico de AR, permitindo diagnóstico e início terapêutico precoces com drogas modificadoras de doença (DMARDs). Para cumprimento de seu objetivo principal, são aplicáveis em pacientes que apresentem, no mínimo, uma articulação com sinovite clinicamente detectável e que não possa ser mais bem explicada por outra enfermidade. O envolvimento articular, usado como descritor, se relaciona com a presença de sinovite (po-

dendo ou não ser confirmada por exame de imagem) ou dor à palpação da interlinha articular. As pequenas articulações são representadas pelas IFPs e MCFs, punhos, segunda à quinta articulações metatarso-falangeanas e interfalangeanas do hálux, enquanto as grandes articulações são ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos. É composto por quatro domínios com pontuações, cuja soma simples em valor maior ou igual a seis do total de dez pontos estabelece classificação de AR definitiva.³²

Além dos critérios classificatórios para artrite inicial, o EULAR publicou uma recomendação de que pacientes com alto índice de suspeição com a presença de um ou mais dos seguintes achados: mais de uma articulação edemaciada, envolvimento de MCFs ou MTFs (*Squeeze test* positivo) ou presença de rigidez matinal maior que trinta minutos, sejam encami-

nhados ao reumatologista dentro de até seis semanas do início dos sintomas.³³

Achados laboratoriais

Fator reumatoide: são anticorpos dirigidos contra a porção Fc da imunoglobulina (Ig) G, sendo rotineiramente dosados como classe IgM, porém também encontrados nas classes IgG e IgA. Além de produzido na AR, o FR é também positivo em uma série de enfermidades reumáticas autoimunes e não reumáticas, sendo que muitas destas patologias podem em seu curso apresentar poliartrite simétrica e sintomas constitucionais (Tabelas 36.3 e 36.4).^{28,34,35} Indivíduos saudáveis também podem apresentar FR, normalmente em títulos baixo a moderado, em prevalência que varia de 5 a 25%, sendo mais alta entre pessoas de maior idade.^{36,37,38} Sua utilização na triagem de pacientes com artralgia sem outra manifestação de doença autoimune não deve ser realizada, visto sua baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo, devendo ser solicitado naqueles pacientes com maior possibilidade de ter uma enfermidade associada ao FR, como AR e SS.²⁸ Na AR, a sensibilidade do FR foi descrita em até 90%, no entanto, estudos populacionais encontram números entre 26 a 60%.³⁹⁻⁴¹ Em média, 30% dos pacientes com AR são soronegativos para FR, sendo que na doença inicial pode chegar a mais de 50%.⁴²

O FR também acrescenta valor prognóstico, sendo que pacientes soropositivos para o FR têm doença mais agressiva, erosiva e com maior risco de manifestações extra-articulares,^{14,43,44} sendo ainda mais agressiva quando associado a outros fatores como a presença do HLA-DRβ1.⁴⁵ A presença do FR também é preditora de boa resposta terapêutica nos pacientes que recebem terapia anticélula B.⁴⁶ A variação dos títulos do FR não serve como marcador de atividade de doença, não sendo, dessa forma, indicadas dosagens repetidas no curso da doença com esse propósito.⁴⁷

Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP): anticorpos anti-CCP reagem contra antígenos proteicos citrulinados presentes na sinóvia reumatoide, e em diversos outros tecidos inflamatórios. Modelos sintéticos dos peptídeos citrulinados cíclicos foram desenvolvidos e utilizados laboratorialmente em um teste ELISA, e denominado anti-CCP, trata-se da evolução do conhecimento dos anticorpos antiqueratina de tecidos epiteliais de mucosa do esôfago de rato e antiperinucleares que reagem contra grânulos querato-hialínicos de células de mucosa bucal humana.⁴⁸⁻⁵⁰ Estudos bioquímicos determinaram que o antígeno de ambos os testes é uma molécula intracelular denominada filagrina,⁶⁵ e especificamente peptídeos cíclicos contendo uma forma pouco usual de aminoácido denominado citrulina. A citrulina é produzida por modificações pós-translacionais da arginina por ação da enzima peptidil-arginina deaminase.⁵²

Dados de metanálises demonstraram uma sensibilidade de 67% em pacientes com AR e especificidade de 95%.^{53,54} Estudos de coorte, extraídos dessas metanálises, analisados em doença de menos de dois anos demonstraram sensibilidade do anti-CCP de segunda geração e do FR praticamente iguais (58 e 56% respectivamente), mas com uma especificidade muito maior do que primeiro (96 versus 86%).^{53,54} Não foi possível determinar se o uso do anti-CCP combinado ao FR traz benefícios maiores que o anti-CCP isolado.

Assim, a primeira grande aplicação do anti-CCP é no diagnóstico da poliartrite de início recente, principalmente nos casos de FR negativo, em virtude de sua alta especificidade para AR,^{54,55} podendo sua presença antecipar em anos a instalação clínica da doença.^{56,57} O anti-CCP também acrescenta valor prognóstico, sendo sua positividade em pacientes com AR de início recente preditiva de pior progressão radiológica,⁵⁸ tendo um valor preditivo maior que a positividade do FR.⁵³ Além disso, uma diminuição dos títulos do anti-CCP pode ser observada em pacientes com boa resposta ao uso de DMARDs biológicas e não biológicas, porém em menor escala que o FR.⁵⁹

Embora com uma elevada especificidade para a AR, o anti-CCP é encontrado em outras enfermidades (Tabela 36.5). Na tuberculose (TB), a prevalência é variável entre os estudos,^{60,61} sendo que os anticorpos reagem também contra resíduos de arginina não modificados, sugerindo que o anti-CCP desses pacientes podem ser independentes do aminoácido citrulina.⁶¹ Em infecções pelo vírus da hepatite C, ao contrário do FR, o anti-CCP raramente é positivo.⁶² Na hanseníase, também já foi descrita positividade do anti-CCP, ainda que em baixa frequência.⁶³ Um estudo demonstrou frequência de anti-CCP de 2,5% em uma população de 158 pacientes, sendo todos os positivos curiosamente sem manifestação articular.⁶³ Na leishmaniose visceral, um estudo demonstrou altíssima frequência do FR (90%), sendo que, nesta mesma população, a frequência de anti-CCP foi de 30%.⁶⁴ Em outras enfermidades autoimunes, o anti-CCP normalmente possui títulos mais baixos que os en-

Tabela 36.3 Desordens reumáticas associadas ao fator reumatoide (FR).

Enfermidade reumática	Positividade do FR
Crioglobulinemia Mista	40-100%
Síndrome de Sjögren	75-95%
Artrite Reumatoide	26-90%
Doença Mista do Conjuntivo	50-60%
Lúpus Eritematoso Sistêmico	15-35%
Piolimiosite/Dermatomiosite	15-10%

Tabela 36.4 Desordens não reumáticas associadas ao fator reumatoide (FR).

Infecções crônicas ou indolentes
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hepatite B e C (especialmente se relacionada com crioglobulinemia) ■ Endocardite infecciosa subaguda ■ Hanseníase, tuberculose, leishmaniose visceral, equistossomose, sífilis
Desordens inflamatórias e fibrosantes pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sarcoidose, fibrose pulmonar idiopática
Desordens hepatobiliares crônicas
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hepatopatias crônicas ■ Cirrose biliar primária
Malignidades

contrados na AR.⁶² No LES e AP, a presença de anti-CCP parece determinar doença articular mais erosiva.^{65,66}

Tabela 36.5 Enfermidades reumáticas e não reumáticas associadas ao anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (CCP).

Enfermidade	Positividade do anti-CCP
Tuberculose	7-39%
Leishmaniose visceral	30%
Lúpus eritematoso sistêmico	15%
Síndrome de Sjögren	14%
Polimiosite/Dermatomiosite	23%
Hepatite C	8%
Esclerodermia	6%
Hanseníase	2,5%

Os ensaios de segunda geração melhoraram a sensibilidade do teste original.^{31,49} Ainda existem questionamentos sobre a possibilidade do anti-CCP servir como marcador de atividade de doença, além do custo-efetividade entre as diversas gerações de ensaios atualmente disponíveis.^{67,68}

Hemograma: anemia moderada de doença crônica pode ser encontrada, especialmente em períodos de atividade de doença. Caracteristicamente é normocítica/normocrômica, porém pode apresentar microcitose (leve) ou hipocromia, e não está ligada à deficiência de ferro (ferritina normal). Sua fisiopatologia não é totalmente compreendida, mas envolve diminuição da meia vida das hemácias, redução da resposta medular à eritropoetina por ação de citocinas e alteração do transporte extracelular do ferro hepático por aumento dos níveis da hepcidina induzidos pela IL-6.⁶⁹⁻⁷¹ A detecção de deficiência de ferro pode sugerir perda gastrointestinal por uso de anti-inflamatórios.

Nos períodos de atividade de doença, também podem ser observados trombocitose, leucocitose e eosinofilia. Leucocitose também pode ser observada em processos infecciosos intercorrentes. A leucopenia e a trombocitopenia podem ser observados na síndrome de Felty (particularmente neutropenia)²⁰ ou relacionados com os efeitos de fármacos. Citopenias múltiplas associadas à hemofagocitose em tecido linfóide, além da presença de esplenomegalia e febre, são encontrados na síndrome hemofagocítica, uma rara complicação da AR.

Velocidade de Hemossedimentação (VHS): o aumento da síntese do fibrinogênio (catiônico), como resposta inflamatória de fase aguda, faz com que a força de repulsão eletrorepulsiva entre as hemácias seja diminuída e aumente sua precipitação, elevando a VHS. É útil como marcador de atividade de doença e seus níveis persistentemente elevados se associam a pior progressão radiológica. No entanto, deve-se ressaltar que é um exame inespecífico, podendo estar alterada em condições não inflamatórias e elevada na anemia.

Proteína C Reativa (PCR): é produzida pelo fígado como reagente de fase aguda em resposta aos níveis aumentados da IL-6. Apresenta cinética com rápida elevação sérica, não dependendo da concentração da hemoglobina. Assim como a VHS, é útil no monitoramento da AR e como fator prognóstico.

Eletroforese de Proteínas: pode ocorrer aumento da β -2 globulina, como resultado de processo inflamatório, e γ -globulina, traduzindo estimulação antigênica de linfócitos B.

Complemento: Pode estar aumentado em fases de intensa atividade inflamatória sistêmica, e raramente diminuído em casos de vasculite reumatoide.

Função hepática e função renal: anormalidades das enzimas hepáticas não têm significado bem definido, podendo ser associados à própria doença (alterações reativas inespecíficas, esteatose, hiperplasia nodular reativa, hipertensão portal) ou efeitos tóxicos da terapêutica. As anormalidades renais costumam estar mais comumente relacionadas com toxicidade medicamentosa, porém são possíveis glomerulonefrite mensagial, amiloidose secundária e infecções.

Fluidos cavitários: a análise do líquido sinovial de articulações ativas na AR é do tipo II (inflamatório), com contagem de leucócitos habitualmente entre 2.000 a 50.000/mm³, com predomínio de polimorfonucleares. Os níveis de proteínas são aumentados e a glicose pode ser menor que os níveis séricos. Comumente não se encontram cristais, e as culturas são negativas. No entanto, já foi descrita a presença de cristais de colesterol em derrames articulares de pacientes com AR de longa data decorrente de debris celulares e produtos inflamatórios ou ainda por fraturas intracapsulares com perda para o espaço sinovial de gordura da medula óssea. Coexistência de cristais (pirofosfato de cálcio e monourato sódico) pode ser vista na prática clínica em casos de AR definidos.

A análise do líquido pleural de derrames reumatoides demonstra um exsudato classicamente caracterizado por níveis de glicose acentuadamente reduzidos (geralmente menor que 25 mg%), por um distúrbio no transporte da glicose pleural, e aumentos acentuados da desidrogenase lática. Complemento consumido e presença do FR podem ser encontrados.

Achados radiológicos

A sinovite reumatoide é caracterizada por um processo inflamatório que evolui com erosão de elementos cartilaginosos e ósseos. No entanto, assim como alguns outros elementos clínicos da síndrome reumatoide, as erosões são de ocorrência mais tardia e, portanto, são de baixa sensibilidade para o diagnóstico da AR em fase inicial. Acrescenta-se que os achados são comuns a diversas patologias articulares inflamatórias, mesmo em fases mais avançadas, sendo sempre necessária a correlação clínicolaboratorial. A radiografia simples (RX) continua sendo o método mais empregado para avaliação por imagem da AR, assim como para monitorar a progressão da doença e resposta ao tratamento. Outros métodos de imagem com resolução para partes moles, que permitem análise precoce de sinovite, detecção de elementos preditores de erosão ou mesmo erosões osseocartilaginosas discretas, têm sido empregados na avaliação da AR inicial.⁷²⁻⁷⁴ A US e a US com *power doppler* (PD) e a RM são duas técnicas que têm trazido informações relevantes para a composição do diagnóstico precoce da AR, embora ainda com papel indeterminado na rotina clínica por falta de padronização.^{72-74,82}

O RX tem custo baixo e é amplamente disponível. Alterações radiológicas por este método fazem parte dos critérios classificatórios para AR, mostrando tanto destruição óssea como cartilaginosa, as quais se manifestam radiograficamente sob a forma de erosões e diminuição do espaço articular, respectivamente.

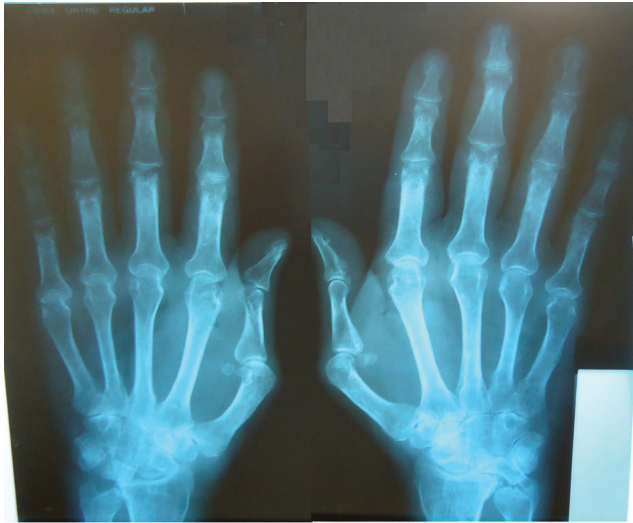


Figura 36.2 RX em PA AR de longa data demonstrando osteoporose justa-articular de carpo, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais, erosões em bordo radial de cabeças de segundo e terceiro metacarpianos bilateral, redução de espaços radiocárpicos, intercárpicos e carpo-matacarpiano, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais.

A US é um método barato e de fácil acesso, podendo detectar hiperemia sinovial (através do PD), sinovite, erosões, derrame articular, lesões tendíneas e ligamentares. Já a RM é o método de maior sensibilidade para a detecção de alterações estruturais, conseguindo detectar erosões até três anos antes da radiografia simples, sendo seu grande limitador o custo.⁷²⁻⁷⁴ Neste método, também são avaliados sinovite, erosões, além de edema ósseo medular. Este último é preditor de futuras



Figura 36.3 RNM (T1) de punho apresentando cisto em piramidal, erosões marginais em ossos de carpo distal, aumento de volume sinovial em região ulnar de punho e invaginação de tecido sinovial de articulação radioulnar distal.

erosões e não pode ser detectado por outros métodos de imagem.⁷⁴ A associação de sinovite, edema ósseo medular e erosões consegue identificar todos os pacientes com AR precoce comparado com controles saudáveis.^{73,74} A articulação radioulnar distal mostrou ser um compartimento importante na detecção de sinovite (100% casos), enquanto o carpo se mostrou útil na detecção de erosões, principalmente em sua fileira distal. Ainda, o estudo forneceu dados de que somente a avaliação da articulação do punho foi suficiente para diagnóstico da AR precoce, não necessitando leitura das articulações das mãos.⁷⁵



Figura 36.4 RNM (T2) de punho demonstrando edema ósseo medular em ossos do carpo proximal e estíloide ulnar, além de aumento de sinal de tecido sinovial espessado em região radiocarpal, ulnar do punho e tecido inflamatório sinovial invaginando de articulação radioulnar distal (*pannus*).

ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A terapêutica da AR apresentou grandes avanços nos últimos anos, não só em virtude da maior e melhor compreensão fisiopatológica da doença com conseqüente surgimento de novas drogas, mas principalmente por uma mudança de paradigma em relação ao tratamento.

Inicialmente, o tratamento da AR baseava-se no uso de AINEs e drogas como a cloroquina, sendo que as demais DMARDs eram reservadas para casos mais graves ou refratários. O melhor conhecimento da história natural da doença levou a um início de tratamento mais precoce, com uma maior efetividade.⁷⁶ Foi demonstrado que na AR de início recente, até 30% dos pacientes já apresentam doença erosiva⁷⁷ e que, quanto maior o tempo de doença ativa, maior o dano articular e maior a limitação funcional, sendo que mesmo com doença ativa em níveis subclínicos, pior a resposta terapêutica e a morbimortalidade a longo prazo.

Outro ponto importante foi a demonstração de que a AR é uma doença dinâmica, para a qual diferentes tratamentos funcionam para um mesmo indivíduo em diferentes momentos da doença.² Dessa forma, o tratamento precoce mais agressivo, com reavaliações frequentes, objetivando a remissão total da doença passou a ser o alvo terapêutico inicial.^{76,78}

Evidências de que as DMARDs e agentes anticitocinas podem controlar a sinovite, e mesmo diminuir ou cessar a progressão radiológica, sustentam este início precoce e agressivo do tratamento.⁷⁹ Segundo as recomendações de 2008 para uso das DMARDs do ACR, a AR de início recente ou precoce é definida como aquela com manifestações presentes por um período menor que seis meses.⁸⁰

Fatores associados ao pior prognóstico na AR são semelhantes aos que identificam doença severa (Tabela 36.6), incluindo ainda tabagismo (o mais importante fator ambiental relacionado com causa e progressão da AR) e fatores socioeconômicos (baixa escolaridade e baixa renda).⁸¹ Pacientes com AR grave devem ser identificados precocemente, já que esses se beneficiam de um esquema terapêutico inicial mais agressivo.

Tabela 36.6 Marcadores de mau prognóstico na artrite reumatoide.

- Idade de início precoce
- Mais de 20 articulações inflamadas
- Elevação do ESR e/ou PCR sérico
- Anemia de doença crônica ou hipoalbuminemia
- FR positivo (frequentemente em altos títulos) e/ou anti-CCP
- Radiografias de articulações demonstrando um aparecimento rápido de erosões ósseas ou perda de cartilagem
- Envolvimento extra-articular (nódulos reumatoides, vasculite reumatoide, doença pulmonar reumatoide, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren)
- Presença do epítipo compartilhado

As terapias não farmacológicas e preventivas são recomendadas a todos os pacientes com AR. Um programa de gestão global da AR inclui a educação do paciente, intervenções psicossociais, uso adequado de repouso, exercícios, fisioterapia, terapia ocupacional e aconselhamento dietético. O programa de gerenciamento também inclui intervenções para reduzir os riscos de doenças cardiovasculares e osteoporose, além de imunizações para diminuir o risco de complicações infecciosas das terapias imunossupressoras.

A terapia farmacológica inicial para a AR grave e precoce inclui o uso de AINEs combinados aos DMARDs. Alguns pacientes podem ser candidatos ao uso de terapia com anti-TNF- α , corticoterapia sistêmica e infiltração intra-articular.

Os AINEs como terapia isolada devem ser utilizados por apenas um curto período em pacientes sintomáticos, pois apesar de serem drogas úteis para controle da dor, não exercem efeito maior sobre a inflamação e suas vias ativas. São recomendados para pacientes que não apresentam contraindicações, como história de sangramento gastroduodenal durante uso prévio desses agentes, doença renal ou insuficiência cardíaca. Em geral, devem ser administrados pelo menor período possível, em dose plena. Para os pacientes com história de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ou intolerância gástrica aos AINEs é recomendado o uso dos inibidores seletivos da COX-2.

Glicocorticoides

Os GC são potentes inibidores da transcrição da interleucina-1 (IL-1) e do TNF- α . Além disso, inibem o fator nuclear kB (NF κ B), a expressão de moléculas de adesão, o metabolismo

do ácido araquidônico, a produção de metaloproteinasas, tendo utilidade comprovada em doenças reumáticas.^{82,83}

Os GC são coadjuvantes no tratamento da AR, não devendo, de maneira geral, ser usadas doses maiores que 5 a 10 mg/dia de prednisona. Devem ser utilizados principalmente durante períodos de atividade de doença, até que a terapêutica de base surta efeito.⁸⁴ Uma dose alta de prednisona com retirada rápida, associada ao MTX, pode fornecer uma boa resposta aos pacientes com AR precoce ativa.⁷⁸

Estudos demonstram que injeções intra-articulares de GC são mais eficazes e apresentam menor número de eventos adversos do que injeções intramusculares. Articulações refratárias têm boa resposta à infiltração com triancinolona hexacetonida, nas doses entre 20 e 100 mg, dependendo do tamanho da articulação.⁸⁵⁻⁸⁷

Medidas profiláticas, como suplementação de cálcio e vitamina D e uso de bifosfonatos, para prevenir osteoporose induzida por GC devem ser consideradas, especialmente para aqueles pacientes com fatores de risco preexistentes para osteopenia.

Drogas modificadoras de doença

São utilizadas tanto para a supressão da sinovite e outros sinais e sintomas da doença em atividade, quanto para a prevenção de erosões articulares e estreitamento dos espaços articulares.⁸⁰

Metotrexate (MTX) é a DMARD de primeira escolha e recomendado pelos *guidelines* do ACR para pacientes com doença grave, excetuando hepatopatas e mulheres gestantes ou que planejam engravidar.^{88,89}

O MTX deve ser administrado por via oral, em dose inicial de 10 mg/semana. Na dependência da tolerância do paciente, as doses devem ser aumentadas até o controle dos sinais e sintomas da doença, com dose máxima entre 20 a 25 mg/semana. A dose ótima permanece incerta. Uma dose menor que 7,5 mg/semana deve ser utilizada em pacientes com função renal reduzida (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min).

Deve-se manter controle rigoroso e monitorização da função da medula óssea, fígado e pulmão, em virtude da toxicidade da droga. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado em virtude do risco de um aumento em sua hepatotoxicidade. Apesar de baixas doses do MTX não serem nefrotóxicas, é prudente manter a monitorização da função renal, considerando-se que sua excreção é exclusivamente renal. Tanto a eficácia quanto os efeitos adversos devem ser monitorizados a cada quatro semanas inicialmente e após tratamento em curso, em intervalos de oito a doze semanas. O MTX pode ser utilizado de forma contínua, sendo que mais de 50% dos doentes permanecem com a droga por pelo menos cinco anos. Os efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos podem ser reduzidos com o uso de ácido fólico.

No caso de falha terapêutica (MTX em dose máxima sem efetividade após 6 a 8 semanas), ou intolerância gastrointestinal, o MTX pode ser utilizado por via parenteral (subcutânea ou intramuscular) ou ainda ser associado ou trocado por outro DMARD sintético ou biológico.

Nos casos em que o MTX é contraindicado, pode-se utilizar como primeira opção a leflunomida, a azatioprina, a hidroxicloroquina, a sulfassalazina ou a ciclosporina. Anticitocinas ou antilinfócito B também são opções terapêuticas a serem consideradas. Em relação ao uso combinado, a associação en-

tre o MTX e a hidroxilcloroquina tem a melhor eficácia com a menor toxicidade. Tanto o ouro intramuscular, quanto a penicilamina e a sulfasalazina podem ser igualmente eficazes ao MTX no curto prazo (seis a doze meses). No entanto, o uso a longo prazo destas drogas é frequentemente problemático, em virtude de falta de eficácia e aumento da incidência de efeitos adversos.⁸⁹ O MTX é mais efetivo que a azatioprina e apresenta uma menor toxicidade cumulativa, já quando comparado à leflunomida, tem eficácia similar para períodos de 6 a 12 meses. O uso das DMARDs deve ser feito sempre sob supervisão estrita para evitar ou detectar precocemente seus efeitos colaterais (Tabela 36.7).

Terapia biológica

Um dos avanços mais interessantes no tratamento da AR foi o surgimento de uma nova classe de fármacos, os chamados agentes biológicos (Tabela 36.8). O primeiro a comprovar eficácia clínica no tratamento da AR foi o anticorpo monoclonal anti-TNF- α Infiximabe, o qual apresentou, em estudos controlados, melhora rápida e impressionante na dor e edema articular, além de uma maior sensação de bem-estar nos pacientes quando comparados aos controles.^{90,91}

O mecanismo de ação dessas drogas biológicas é provavelmente multifatorial, incluindo inibição de células endoteliais, da indução de metaloproteinases e das moléculas de adesão, inibição da neoangiogênese, regulação de outras citocinas inflamatórias, condrócitos e ativação de osteoclastos e diminuição dos níveis de IL-1 e IL-6 após o tratamento. Dentro das articulações afetadas, houve diminuição da expressão de IL-8 e proteína quimiotática de monócitos-1 na membrana sinovial, bem como redução do trânsito de neutrófilos (possivelmente em virtude de menores níveis de moléculas de adesão).^{92,93}

Os anti-TNF- α (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) estão associados a um risco aumentado de uma variedade de infecções, incluindo TB.⁹⁴ Assim, antes de iniciar o tratamento com qualquer um destes agentes, é obrigatório o rastreamento

para TB através de um histórico de exposição detalhada, teste de Mantoux (PPD) e RX de tórax. Existem ainda os ensaios de liberação de interferon gama que são ferramentas mais acuradas para o diagnóstico da TB.⁹⁵ Os pacientes que apresentam um PPD positivo com RX de tórax normal devem ser tratados como portadores de tuberculose latente, podendo o anti-TNF- α ser iniciado após um mês do início da terapia. Os pacientes com evidência de infecção ativa não devem ser tratados com terapia anti-TNF- α antes da resolução do quadro.

Em relação ao risco de câncer, com exceção de linfoma e câncer de pele não melanoma, estudos de registros não mostraram uma maior incidência que a população em geral.⁹⁶ Existe um risco aumentado de linfoma em pacientes com AR, sendo este independente da terapia utilizada.⁹⁷

Independente do aumento de risco de infecções e de outras possíveis complicações, os estudos têm demonstrado que há uma menor mortalidade nos pacientes tratados com fármacos anti-TNF- α , provavelmente pela diminuição da atividade da doença e diminuição de eventos cardiovasculares.⁹⁸

Infiximabe: anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α . É geralmente utilizado em concomitância com MTX. É reservado para pacientes com doença moderada ou severa que apresentarem inadequada resposta ao MTX.^{90,91}

Etanercepte: é uma proteína de fusão que se liga aos receptores do TNF- α , tanto os solúveis quanto os de membrana. Etanercepte é efetivo no controle dos sintomas e mais eficaz que o MTX isolado no retardo da progressão radiográfica na AR grave.

Adalimumabe: anticorpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano. Sua administração é subcutânea, e pode ser utilizado isolado ou associado ao MTX.

Golimumabe: é um anticorpo monoclonal anti-TNF- α totalmente humano, indicado para tratamento da AR, associado ao MTX, nos pacientes refratários aos DMARDs.⁹⁹

Certolizumab pegol: é um anticorpo monoclonal anti-TNF- α humanizado composto por um fragmento Fab peguado. É indicado para tratamento da AR, associado ao MTX, nos pacientes refratários aos DMARDs.¹⁰⁰

Tabela 36.7 Drogas antirreumáticas modificadoras de doença: doses e controle.

Droga (nome comercial)	Dose	Tempo médio para ação	Seguimento
Metotrexate (Reotrexate®)	até 25 mg/sem	1 a 3 m	Função hepática, renal e hemograma
Leflunomida (Arava®)	20 mg/dia	1 a 2 m	Função hepática, renal e hemograma
Difosfato de Cloroquina (Diclokin®)	4 mg/kg/dia	3 a 6 m	Fundo de olho, leucograma
Hidroxilcloroquina (Reuquinol®, Plaquinol®)	6 mg/kg/dia	3 a 6 m	Fundo de olho, leucograma
Azatioprina (Imuran®)	50 mg dose inicial até 2 a 3 mg/Kg/dia	2 a 3 m	Função hepática, hemograma
Sulfasalazina (Azulfina®)	até 4 g (dose máxima 12 g)	1 a 3 m	Função hepática, hemograma
Ciclosporina (Sandimmun®)	2,5 a 4 mg/kg/dia		Função renal e pressão arterial

Tabela 36.8 Drogas biológicas.

Droga	Dose	Intervalo entre doses	Seguimento	Contraindicações
Infliximabe	3 mg/Kg EV	Sem 0, 2, 6 e após a cada 8 semanas	Nenhum específico	Infecções ativas
Etanercepte	25 mg SC 50 mg SC	2x/sem 1x/sem		Tuberculose Doença linfoproliferativa tratada ≤ 5 anos
Adalimumabe	40 mg, SC	14/14 dias		ICC NYHA III ou IV e FE < 50% Hepatite viral aguda B ou C Hepatite viral crônica B ou C (Child- Pugh B ou C)
Golimumabe	50 mg, SC	Mensal		Doenças desmielinizantes
Certolizumab	400 mg	Sem 0, 2 e 4 e após a cada 4 semanas		Gestação e amamentação: dados insuficientes
Abatacepte	500 mg, EV < 60 Kg 750 mg, EV 60-100 Kg 1 g, EV > 100Kg	Sem 0, 2, 4 e após a cada 4 sem		Infecções ativas Tuberculose Hepatite viral aguda B ou C Hepatite viral crônica B ou C com Child-Pugh B ou C Gestação e amamentação: dados insuficientes
Rituximabe	1 g, EV	Dias 0,15 e após 6 a 12 meses	Nenhum específico	Infecções ativas Tuberculose Hepatite viral aguda B ou C Hepatite viral crônica B ou C* com Child-Pugh B ou C Gestação e amamentação: dados insuficientes
Tocilizumabe	8 mg/kg, IV	mensal	ALT/AST, neutrófilos e plaquetas a cada 4 a 8 sem por 6 meses e, depois, a cada 12 sem Lipidograma a cada 4 a 8 sem	Infecções ativas Tuberculose Doença hepática ativa (TGO ou TGP > 5xLSN) ou insuficiência hepática Diverticulite Neutropenia < 500 células Plaquetopenia < 50.000 células Gestação e amamentação: dados insuficientes

LSN = limite superior da normalidade; SC = subcutâneo; Sem = semana.

*Crioglobulinemia mista associada ao HCD tem sido tratada com segurança com o Rituximab.

**Não disponível no Brasil.

Rituximabe: anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, que causa uma depleção seletiva e transitória das células pré-B (jovens, maduras e células de memória), sem afetar as células tronco e plasmáticas. É indicado para pacientes com AR grave, refratária ao tratamento com DMARDs e a outros agentes biológicos.

Abatacepte: molécula recombinante composta pela fusão da proteína CTLA-4 com um fragmento de IgG1 humana. Bloqueia a coestimulação de linfócitos e sua ativação a partir dos antígenos presentes nas células. Seu uso é limitado àqueles pacientes com AR moderada à severa, que apresentem baixa resposta ao MTX ou anti-TNF- α .

Tocilizumabe: anticorpo monoclonal humanizado que inibe o receptor de IL-6 humano. A IL-6 é a citocina mais abundante na sinóvia reumatoide sendo um importante mediador de inflamação crônica e autoimunidade.¹⁰⁰ Tem-se mostrado uma alternativa terapêutica bastante promissora, com efeito

rápido, amplo e potente, especialmente para os pacientes que apresentaram resposta inadequada ou intolerância prévia a uma ou mais DMARDs ou aos anti-TNF- α . Está indicado na AR ativa moderada à grave em combinação com o MTX ou em terapia isolada.¹⁰¹

Novas terapias

Além de novas medicações biológicas atualmente em estudo e desenvolvimento, o conhecimento de novas vias na fisiopatologia da AR levaram ao desenvolvimento de novos compostos orais, objetivando um ao menos o mesmo risco: benefício que os compostos biológicos, porém com um esperado menor custo. Dentre esses novos compostos, encontram-se em fase avançada o inibidor da Janus quinase Tofacitinib (JAKs) (em estudos de fase III) e inibidor da Tirosina quinase esplênica Fostamatinib (em estudos de fase II).¹⁰¹

O Tofacitinib mostrou-se efetivo tanto em monoterapia quanto em combinação com o MTX e com outros DMARDs, tendo uma eficácia comparada ao Adalimumab.¹⁰¹⁻¹⁰³ Além do aumento de infecções, seus principais efeitos colaterais foram a neutropenia, anemia, elevação de enzimas hepáticas e elevação da creatinina e do colesterol.¹⁰¹

Estratégias de tratamento

Diversas estratégias de tratamento têm sido propostas, desde um início agressivo com altas doses de GC, ou combinação de DMARDs ou, até mesmo um tratamento inicial com associação entre o MTX e um anti-TNF- α , com retirada progressiva da medicação.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

Ensaios de combinações de DMARDs na AR inicial renderam alguns resultados promissores, porém faz-se necessária maior investigação na área.¹⁰⁹ A combinação entre as DMARDs, além de abranger diferentes vias inflamatórias, permite o uso de doses menores com consequente menor toxicidade de cada medicamento. Uma variedade de combinações foram avaliadas tanto na AR inicial quanto na doença já estabelecida.

O consenso Brasileiro para tratamento da AR recomenda, inicialmente, o uso do MTX, e caso não ocorra resposta, sua troca ou, preferencialmente, a adição de outro DMARD, sendo as drogas biológicas iniciadas somente após falha de dois dos esquemas propostos.¹¹⁰ Porém, novos *guidelines* têm sugerido que após 2 a 3 meses de tratamento com o MTX associado ou não a baixas doses de GC, em combinação ou não com outra DMARD sem uma resposta adequada, a adição de um anti-TNF- α é bastante eficiente na redução da atividade da doença.² Para pacientes com resposta inadequada ao uso do primeiro anti-TNF- α , pode-se trocar de agente anti-TNF- α ou trocar a estratégia de tratamento (terapia anti-CD20, abatacepte ou tocilizumabe). A combinação de DMARDs com terapias anti-

citocina, particularmente o MTX com um anti-TNF- α pode ser apropriada para pacientes com artrite inicial e severa. Ensaios clínicos de combinações do MTX com infliximabe, etanercept ou adalimumabe têm geralmente demonstrado maior eficácia quando comparados ao tratamento isolado.^{91,92}

Seguimento

O uso de medidas que determinem a atividade da doença, o *status* funcional e o dano articular deve ser utilizado no acompanhamento do tratamento. Em relação à atividade da doença, são utilizados índices compostos que fornecem valores absolutos, entre eles o índice de resposta do ACR,¹¹¹ o qual mede as mudanças relativas, e o *disease active score* (DAS) e o DAS28. O critério de resposta do EULAR¹¹² define o tratamento como tendo uma resposta boa, moderada ou sem resposta.

O *status* funcional normalmente é avaliado pelo HAQ modificado para pacientes com artrite. O RX das mãos e pés continua sendo o padrão-ouro na avaliação do dano radiológico. Deve ser solicitado anualmente no intuito de identificar o surgimento de novas erosões. Como destacado previamente, US e RM são mais sensíveis na detecção precoce de erosões.^{113,114}

No início do tratamento, é recomendada reavaliação do doente a cada três a cinco semanas, com o objetivo de avaliar a atividade da doença e monitorizar possíveis efeitos colaterais.⁷⁸ A reavaliação frequente e a utilização de medidas objetivas fornece o melhor meio de definir o benefício de determinada droga, além de proteger o paciente de complicações do uso de algumas medicações com risco aumentado de eventos infecciosos. Até o momento, não existe nenhum critério universalmente aceito como sendo superior na definição de remissão de doença, mas independente do critério utilizado, o alvo terapêutico será sempre o mesmo, a remissão sem evidência de doença com um *status* funcional normal.²

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Viana de Queiroz M – História da artrite reumatóide alusiva a Sir Alfred Baring Garrod e a Jean-Martin Charcot. In: Viana de Queiroz M & Seda H – História da Reumatologia. 1ª. ed. brasileira, Porto Alegre, Ed. Kalligráphos, 2007. p.98-105.
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2009; 373:659-672.
- Kellgren JH. Epidemiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1966; 9:658-674.
- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344:907-916.
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000; 43:30-37.
- Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. Arthritis Rheum 1999; 42:910-917.
- Houssiau FA. Cytokines in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1995; 14(Suppl. 2):10-13.
- Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis – a molecular understanding. Ann Intern Med 2002; 136:908-922.
- Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. Clin Exp Immunol 1993; 94:145-149.
- Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . Eur J Immunol 1991; 21:2575-2579.
- Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with interleukin-1 receptor antagonist. Eur Cytokine Netw 1995; 6:225-230.
- Chikanza IC, Kingsley G, Panayi GS. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 α and 1 β during active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22:600-606.
- van der Heijde DM. Joint erosion and patients with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995; 34:74-78.
- van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographic progression on radiographs of the

- hand and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995; 22:1792-1796.
15. Pincus T, Fuchs HA, Callahan LF, Nance EP Jr, Kaye JJ. Early radiographic joint space narrowing and erosion and later malalignment in rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *J Rheumatol* 1998; 25:636-640.
 16. Watts RA, Mooney J, Lane SE, Scott DG. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:920-923.
 17. Bettero RG, Cebrian RF, Skare TL. Prevalence of ocular manifestation in 198 patients with rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71:365-369.
 18. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:430-440.
 19. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:217-221.
 20. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:631-645.
 21. Case AM, Reid RL. Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Arch Intern Med* 1998; 158:1405-1412.
 22. Holmdahl R, Jansson L, Andersson M. Female sex hormones suppress development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1501-1509.
 23. Masi AT, Josipović DB, Jefferson WE. Low adrenal androgenic-anabolic steroids in women with rheumatoid arthritis (RA): gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal control women indicating decreased 11-deoxy-17-ketosteroid excretion. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:1-23.
 24. Straub RH, Buttgerit F, Cutolo M. Benefit of pregnancy in inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:801-803.
 25. Østensen M, Förger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:839-844.
 26. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1722-1732.
 27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
 28. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med* 1991; 91:528-534.
 29. Cush JJ. Early arthritis clinic: a USA perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl. 31):S75-78.
 30. Banal F, Doudados M, Combescure C, et al. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis accord to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
 31. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:20-25.
 32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2569-2581.
 33. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Annals Rheum Dis* 2002; 61:290-297.
 34. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613-619.
 35. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122:169-173.
 36. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-386.
 37. Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol* 2002; 29:2034-2040.
 38. Cammarata RJ, Rodnan GP, Fennell RH. Serum anti-gammaglobulin and antinuclear factors in the aged. *JAMA* 1967; 199:455-458.
 39. Lichtenstein MJ, Pincus T. Rheumatoid arthritis identified in population based cross sectional studies: low prevalence of rheumatoid factor. *J Rheumatol* 1991; 18:989-993.
 40. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Duff IF, Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959-60. *J Chronic Dis* 1967; 20:351-369.
 41. Cathcart ES, O'Sullivan JB. Rheumatoid arthritis in a New England town. A prevalence study in Sudbury, Massachusetts. *N Engl J Med* 1970; 282:421-424.
 42. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2:236-243.
 43. Cats A, Hazevoet HM. Significance of positive tests for rheumatoid factor in the prognosis of rheumatoid arthritis. A follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1970; 29:254-260.
 44. Combe B, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1736-1743.
 45. Gough A, Faint J, Salmon M, et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1166-1170.
 46. Edwards JC, Cambridge G. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:151-156.
 47. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factor: what's new? *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 379-385.
 48. Nijenhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23:302-305.
 49. Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta* 2004; 350:17-34.
 50. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, et al. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2:97-99.
 51. Palosuo T, Lukka M, Alenius H, et al. Purification of filaggrin from human epidermis and measurement of antifilaggrin autoantibodies in sera from patients with rheumatoid arthritis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:294-302.
 52. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273-281.
 53. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.

54. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; 152:456-464.
55. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:845-851.
56. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18:1282-1284.
57. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:R303-308.
58. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1293-1298.
59. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Bugatti S, Montecucco C. What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies? *J Rheumatol* 2008; 35:1903-1905.
60. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1110-1112.
61. Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES, et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1576-1581.
62. Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:610-611.
63. Ribeiro SL, Pereira HL, Silva NP, Neves RM, Sato EI. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in leprosy patients with articular involvement. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:1005-1010.
64. Atta AM, Carvalho EM, Jeronimo SMB, Souza-Atta MLB. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun* 2007; 28:55-58.
65. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:511-515.
66. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18:713-717.
67. Serdaroolu M, Cakirbay H, Deoer O, Cengiz S, Kul S. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008; 28:965-970.
68. Anjos LME, Pereira IA, d'Orsi E, Seaman AP, Burlingame RW, Morato EF. A comparative study of IgG second- and third-generation CCP ELISAs and their combination with IgA third-generation CCP ELISA for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28:153-158.
69. Katevas P, Andonopoulos AP, Kourakli-Symeonidis A, et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis suppress erythropoiesis in vitro via production of tumor necrosis factor alpha. *Eur J Haematol* 1994; 53:26-30.
70. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, Dierich MP, Wachter H. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur J Haematol* 1991; 46:65-70.
71. Hennigan S, Kavanaugh A. Interleukin 6 inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:767-775.
72. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:699-714.
73. Farrant JM, O'Connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part 1: synovitis. *Skeletal Radiol* 2007; 36:269-279.
74. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis: part 2: erosions. *Skeletal Radiol* 2007; 36:381-389.
75. Vitule LF. Avaliação da ressonância magnética da mão dominante na artrite reumatóide precoce: correlação com a radiologia convencional. [tese de doutorado], São Paulo: faculdade de Medicina de São Paulo, FMUSP; 2006.
76. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
77. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43:22-29.
78. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-269.
79. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2001; 358:903-911.
80. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762-784.
81. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, et al. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:494-500.
82. Song IH, Gold R, Straub RH. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active! *J Rheumatol* 2005; 32:1199-1207.
83. Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
84. Morrison E, Capell HA. Corticosteroids in the management of early and established rheumatoid disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1058-1061.
85. Dernis E, Ruysse-Witrand A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010; 77:451-457.
86. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:142-146.
87. Konai MS, Vilar Furtado RN, dos Santos MF, Natour J. Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27:214-221.

88. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1105-1112.
89. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1086-1093.
90. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1681-1690.
91. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552-1563.
92. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1077-1081.
93. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:38-47.
94. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2968-2974.
95. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59:800-806;
96. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3180-3189.
97. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1433-1439.
98. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:522-529.
99. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:964-975.
100. Keystone E, van der Heijde D, Mason DH, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3319-3329.
101. Fleischmann R. Novel small-molecular therapeutics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:335-341.
102. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:508-515.
103. Fleischmann R, Kremer J, Cush J. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367:495-507.
104. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:232-234.
105. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371:987-997.
106. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1568-1573.
107. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-356.
108. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2072-2081.
109. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2 suppl):S126-135.
110. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:152-174.
111. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:727-735.
112. 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.
113. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2103-2112.
114. Freeston JE, Conaghan PG, Dass S, et al. Does extremity-MRI improve erosion detection in severely damaged joints? A study of long-standing rheumatoid arthritis using three imaging modalities. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1538-1540.

