



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Documentos de Diretrizes

Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide

Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis

Licia Maria Henrique da Mota^{a,*}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenol^a, Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a, Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a, Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b, Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a

^aSociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^bSociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil

^cAssociação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

Elaboração final

12 de abril de 2012

Descrição do método de coleta de evidência

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou as seguintes palavras-chave (MeSH terms): Arthritis, Rheumatoid, Diagnosis (Delayed Diagnosis OR Delay OR Early Rheumatoid Arthritis OR VERA), Prognosis, Criteria (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism OR ACR/EULAR OR classification), Comparative Study, Smoking (OR tobacco use disorder), Rheumatoid Factor, Anti-cyclic Citrullinated Peptide (or anti-CCP), HLA-DRB1 OR PTPN22 OR EPITOPE, extra-articular OR extraarticular OR systemic OR ExRA, Disease Progression, Radiography OR X RAY, ULTRASONOGRAPHY, MAGNETIC RESONANCE.

Graus de recomendação e força de evidência

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo

Estabelecer diretrizes para o manejo da artrite reumatoide no Brasil, com enfoque no diagnóstico da doença. A finalidade deste documento é a de sintetizar a posição atual da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o tema, objetivando orientar os médicos brasileiros, em especial os reumatologistas, sobre o diagnóstico da artrite reumatoide em nosso país

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(D)}. Registra-se a ocorrência dessa doença em cerca de 0,5%–1% da população mundial adulta, em todos os grupos étnicos^{2(D)}, predominando no gênero feminino (duas a três vezes em relação ao gênero masculino). Embora haja registro de AR em todas as faixas etárias, a condição ocorre, sobretudo, em pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida^{3(D)}.

Estudo multicêntrico brasileiro em amostras populacionais das macrorregiões do país encontrou prevalência de até 1% da população adulta^{4(B)}, o 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(B)} ^{6,7(D)}.

* Autor para correspondência.

E-mail: liciamhmota@gmail.com (L.M.H. Mota)

É inegável que a compreensão da fisiopatogenia da AR, de seus métodos diagnósticos e do 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(B)} ^{9,10(D)}. 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(B)}.

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

A AR acomete pacientes em idade produtiva e pode determinar importantes limitações na capacidade funcional e perda de capacidade laboral, assim, custos indiretos relacionados a esse contexto devem ser incorporados às análises de farmacoeconomia^{17(B)}.

No Brasil, assim como nos países de primeiro mundo, os custos relacionados à AR são elevados^{18(B)}. 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 o tratamento da doença adaptados à nossa realidade^{19(B)}.

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^{20-22(D)}, conforme mostra a Tabela 1.

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^{23(D)}.

As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares. Como é uma doença sistêmica, sintomas gerais como febre, astenia, fadiga, mialgia e perda ponderal podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares^{24(D)}.

Manifestações articulares

As manifestações articulares da AR podem ser reversíveis em sua fase inicial, porém a sinovite persistente não controlada determina destruição óssea e cartilaginosa, lesões tendinosas e ligamentares 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 os ombros, esses achados podem não ser evidentes^{24(D)}.

São características da artrite na AR^{24(D)}:

- Acometimento poliarticular: geralmente mais de quatro articulações estão envolvidas. No entanto, a doença pode iniciar e eventualmente persistir como mono ou oligoartrite.
- Artrite em mãos e punhos: o acometimento dos punhos, das metacarpofalangeanas (MCF) e das 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.
- Artrite simétrica: o acometimento simétrico das articulações é comum, embora em se tratando das IFP, das MCF e das metatarsfalangeanas (MTF), a simetria não necessite ser completa.
- Artrite cumulativa ou aditiva: a artrite costuma ter padrão cumulativo (acomete progressivamente novas articulações, sem deixar de inflamar as anteriormente afetadas).
- 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 5–10 minutos), no caso das doenças inflamatórias a rigidez dura mais de uma hora. Esse fenômeno está relacionado com a imobilização que ocorre durante o sono ou o repouso, e não com a hora do dia. A duração tende a correlacionar-se com o grau da inflamação, e é um parâmetro que deve ser documentado para acompanhamento da doença^{25(B)} ^{26(C)}.

Manifestações extra-articulares

Embora as manifestações articulares sejam as mais características, a AR pode acometer outros órgãos e sistemas. As manifestações extra-articulares mais frequentes incluem quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológi-

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial das artrites.

Grupos de doenças	Doenças
Infecções	Virais (p.ex., dengue, HIV, parvovírus, citomegalovírus, vírus da hepatite), bacterianas (p.ex., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>S. aureus</i>), microbacterianas, fúngicas e outras
Espondiloartrites	Artrites reativas (<i>C. hlamydia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i>), espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrites esteropáticas
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

cos, 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) e com nódulos reumatóides^{27(B)}^{28(D)}.

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

1. Diagnosticar a AR nos primeiros 12 meses de sintomas (AR inicial) Traz benefícios em relação ao diagnóstico mais tardio com relação a prognóstico radiográfico e funcional?

A moderna diferenciação entre AR e outras doenças que acometem as articulações data de 1907. Como não há características patognomônicas que distingam as diversas artrites em sua fase inicial, não se conhece o momento exato em que a AR se desenvolve como uma entidade própria, distinta de outras doenças articulares^{12(B)}.

Definir a AR inicial tem importância tanto teórica quanto prática, embora cada componente da definição ("AR" e "inicial") possa ser abordado de forma independente, especialmente considerando-se que os critérios para a classificação de AR são baseados na doença estabelecida^{13(D)}.

Embora a questão seja controversa, a AR inicial poderia ser definida como a fase inicial da doença, uma "janela de oportunidade terapêutica", quando o estabelecimento de terapia adequada poderia modificar a evolução da doença, e o prognóstico é melhor em relação a fases mais tardias da evolução^{14(D)}.

O tempo de duração dos sintomas para a AR ser definida como inicial varia amplamente na literatura especializada. Historicamente, considerava-se "inicial" a AR com duração inferior a cinco anos^{15(B)}. No contexto de "janela de oportunidade", no entanto, fez-se necessária a redução desse período, e no princípio da década de 1990 passou-se a considerar AR inicial aquela com duração de sintomas inferior a 24 meses, com grande ênfase aos primeiros 12 meses de manifestações clínicas^{16(B)}.

Atualmente, almeja-se avaliar um paciente com sintomas articulares na primeira oportunidade possível, e a definição da fase inicial da AR compreende as primeiras semanas ou meses de sintomas (em geral, menos de 12 meses),

destacando-se como período crítico as primeiras 12 semanas de manifestações como a "AR muito inicial" ou muito precoce (VERA – do inglês, *very early rheumatoid arthritis*). Aqueles pacientes com mais de 12 semanas e menos de 12 meses de sintomas articulares são incluídos na chamada "AR inicial tardia" (LERA – do inglês *late early rheumatoid arthritis*)^{17(B)}.

A proporção de reumatologistas que têm a oportunidade de avaliar um paciente nas primeiras 6 semanas de sintomas da doença passou de 9% em 1997 para 17% em 2003, embora nem todos os casos possam ser avaliados tão rapidamente^{18(B)}.

Reconhecendo a imprecisão da definição de AR inicial, muitos estudos têm sugerido que, entre pacientes com artrite inflamatória de curta duração (menos de oito semanas), uma proporção substancial terá resolução espontânea do quadro e que, entre aqueles com quadro persistente, somente alguns

desenvolverão AR propriamente dita^{19(B)}^{20-22(D)}. Dessa forma, é de suma importância determinar marcadores clínicos, sorológicos ou genéticos que permitam a identificação dos pacientes com doença inicial em relação àqueles que evoluirão com AR e, dessa forma, necessitarão de terapia apropriada para diminuir a probabilidade de doença persistente e dano articular.

O tempo médio para que pacientes com AR façam sua primeira visita ao reumatologista pode ser de 17 meses, e para que utilizem pela primeira vez uma DMCD, de 19 meses. Fatores como educação, número de articulações edemaciadas, idade e ocupação podem ser determinantes dessa demora^{29(B)}.

A artrite é caracterizada pela presença de edema articular associado com dor ou rigidez. Os pacientes com artrite de mais de uma articulação devem ser referidos a um reumatologista, idealmente até seis semanas depois do começo dos sintomas^{30(D)}.

A presença de edema articular somente no primeiro ano de doença reduz o risco de erosões articulares em cinco anos (NNT: 4), quando comparado com a presença de edema articular durante todo o período de seguimento^{31(B)}.

O diagnóstico de AR antes de três meses do começo de doença VERA é um preditor de remissão clínica (*American College of Rheumatology – ACR*) e de remissão radiológica (escore Sharp)^{32(B)}.

Alguns fatores quando identificados precocemente permitem projetar se haverá progressão radiológica das lesões da AR em 12 meses, como o escore Sharp – mTSS, presença de autoanticorpos como FR e anti-CCP e elevação de provas de atividade inflamatória – velocidade de hemossedimentação (VHS) > 28 mm e proteína C-reativa (PCR) com média 10 mg/L^{33(B)}.

Quanto maior o escore de erosão no início do tratamento, pior o prognóstico radiológico (escore Sharp) em 10 anos de seguimento^{34(B)}.

Os escores Sharp, de erosões e de redução do espaço articular quando mensurados precocemente (primeiro ano) podem prever o prognóstico segundo a progressão radiológica em pacientes com AR acompanhados por três anos^{35(B)}.

Apesar da instituição precoce (três a seis meses do início dos sintomas) de tratamento da AR com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD), 63,6% dos casos têm erosão no final de três anos, e isto é devido a características constitutivas dos pacientes, como presença de autoanticorpos, como o FR, anti-CCP e tempo de atividade da doença (PCR, edema articular e resposta terapêutica)^{36(B)}.

Na AR, o tempo de doença traz impacto prognóstico funcional, medido pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), independente do escore HAQ de base^{37(B)}.

A instituição de tratamento com DMCD no primeiro ano de AR (na média seis meses de sintoma) determina a redução na progressão radiológica (escore Ratingen) em cinco anos de seguimento^{38(B)}.

Os pacientes que recebem tratamento da AR com menos de 12 semanas de sintomas apresentam redução na progressão radiológica (escore SHS) em seis anos de seguimento. A remissão sustentada no tratamento com DMCD é maior em 8% (NNT: 13) nos pacientes com tempo menor que 12 semanas de sintomas^{39(B)}.

O tratamento de pacientes com AR com DMCD no primeiro ano de doença produz melhor evolução funcional (teste KFT)

e clínica (edema articular), em 10 anos de seguimento, em comparação com os pacientes tratados entre um e cinco anos do início da doença⁴⁰(B).

Recomendação

Diagnosticar a AR nos primeiros 12 meses de sintomas (AR inicial) é de grande importância, pois o diagnóstico precoce traz benefícios em relação ao diagnóstico mais tardio com relação a prognóstico radiográfico e funcional.

2. Os novos critérios classificatórios ACR/EULAR 2010 para AR são superiores aos critérios classificatórios de 1987 na fase inicial da doença?

A classificação da AR era essencialmente baseada nos critérios introduzidos pelo ACR em 1987⁴¹(B), apresentados na Tabela 2, que não apresentavam boa performance na AR inicial⁴²(B). Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de 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 reumatoides, sendo considerados subótimos para

a identificação de indivíduos com AR inicial (sensibilidade de 40%–90% e especificidade de 50%–90%)⁴³(B).

Por isso, tornou-se necessário o estabelecimento de novos critérios de classificação para a AR, com foco, de maneira especial, na fase precoce da doença¹⁴(D).

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 mais bem explicada por outros diagnósticos.

Os critérios propostos (Tabela 3) se baseiam em um sistema de pontuação por meio 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 (US) e ressonância magnética (RM), em caso de dúvida. Uma pontuação ≥ 6 classifica o paciente como tendo AR⁴⁴(B). 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 critérios¹⁴(D).

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 critérios¹⁴(D). 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. Porém, é imprescindível que esses critérios sejam validados em diferentes populações, incluindo coortes brasileiras de AR inicial.

Em pacientes em uso de metotrexato ou com AR persistente, o critério ACR/EULAR 2010 tem poder discriminatório de 76% e 87%, respectivamente, quando positivo, e de 63% e 46%, respectivamente, quando negativo⁴⁵(B).

Utilizando-se como padrão ouro de diagnóstico de AR a necessidade do uso de metotrexato durante o primeiro ano de acompanhamento, o critério ACR/EULAR 2010 faz diagnóstico quando positivo em 86% dos casos e 49% quando negativo, em comparação com 87% e 41%, respectivamente, com o critério ACR 1987⁴⁶(B).

Comparando-se o critério ACR/EULAR 2010 (escore > 6) e ACR 1987 (escore > 4) no diagnóstico de pacientes com AR de menos de 12 meses de doença, obtém-se valor preditivo positivo de 70,7% e 65,3%, respectivamente, e valor preditivo negativo de 76,1% e 79,1%, respectivamente⁴⁷(B).

Durante o seguimento de pacientes com AR durante 18 meses o poder discriminatório do ACR/EULAR 2010 pode ser comparado com o ACR 1987, conforme a Tabela 4 pode demonstrar.

Tabela 2 – Critérios do American College of Rheumatology 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 3 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 justarticulares
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 AR, o paciente deve satisfazer a pelo menos quatro dos sete critérios. Os critérios 1–4 devem estar presentes por no mínimo seis semanas.

Modificado a partir de: 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.

Tabela 3 – Critérios classificatórios para a artrite reumatoide 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 como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.								
Acometimento articular (0-5)	Sorologia (0-3)	Duração dos sintomas (0-1)	Provas de atividades inflamatórias (0-1)					
1 grande articulação	0 FR negativo E ACPA negativo	0 < 6 semanas	0	PCR normal E VHS normal				0
2-10 grandes articulações	1 FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2 ≥ 6 semanas	1	PCR anormal OU VHS anormal				1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2 FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3						
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3							
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5							

Pontuação ≥ 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente com AR. O domínio “acometimento articular” refere-se à qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo IFD do pé ou mão, primeira MTF e primeira carpometacarpina). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Considera-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as MCF, IFP, MTF (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 reumatoide ou de anticorpos antipeptídeos/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 três vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a três vezes o limite superior da normalidade.

O domínio “duração dos sintomas” refere-se 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 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.

Tabela 4 – Valores preditivos positivo e negativo dos critérios ACR 1987 e ACR/EULAR 2010 para pacientes com artrite reumatoide em uso de drogas modificadoras de curso da doença, no início do acompanhamento e após 18 meses.

	Início do coorte		Após 18 meses	
	ACR/EULAR 2010	ACR 1987	ACR/EULAR 2010	ACR 1987
Valor preditivo +	75%	85%	73%	81%
Valor preditivo -	66%	59%	69%	79%

O critério 2010, quando aplicado no início do seguimento, detecta mais pacientes que podem requerer DMCD do que o ACR 1987, 62% versus 38%, respectivamente, especialmente o uso de metotrexato em 18 meses de seguimento, 68% versus 42%, respectivamente. Entretanto, mais pacientes falsos positivos são identificados pelo ACR/EULAR 2010: 8% versus 2%⁴⁸(B).

Utilizando-se o critério ACR 1987 como definição de paciente com AR (sem auxílio radiológico), o critério ACR/EULAR 2010 permite diagnóstico de doença com 59% (valor preditivo positivo) e afasta o diagnóstico em 93% (valor preditivo negativo). O número de falsos positivos com o ACR/EULAR 2010 está em 17%. Considerando a definição de doença como crônica (cinco anos de seguimento) o valor discriminatório do ACR/EULAR 2010 isolado cai para 68% quando positivo e 61% quando negativo. No entanto, o critério ACR 1987 definiu como AR 11,3% dos casos a menos do que o ACR/EULAR 2010⁴⁹(B).

Recomendação

O critério ACR/EULAR 2010 identifica mais pacientes com AR no início da doença do que o ACR 1987, entretanto o número de falsos positivos também é maior. Utilizando-se critérios de seguimento, como a necessidade do uso de DMCD ou persistência da doença, os dois critérios têm poder discriminatório semelhante.

3. Tabagismo determina pior prognóstico da doença articular nos pacientes com AR?

A presença de tabagismo entre pacientes com AR recente (24 semanas de sintomas) aumenta o risco de não resposta (ACR50) em 18,3% (NNH: 6)⁵⁰(B).

Pelo critério EULAR, após três meses de seguimento de pacientes com AR, aqueles tabagistas atuais têm menor índice de boa resposta em 9% quando comparado com não tabagistas (NNH:11). O aumento do risco de não obter boa resposta é mantido ao longo de seguimento de cinco anos, para aqueles pacientes que permanecem fumando. Essa diferença de boa resposta é um pouco maior quando analisamos o grupo de pacientes em uso de anti-TNF (14%; NNH: 7)^{51(B)}.

Os pacientes tabagistas evoluem mais com manifestações extra-articulares da AR (pleurite, pericardite, doença pulmonar intersticial, neuropatia, glomerulonefrite, vasculites) que os não tabagistas, com índices maiores (na média) nos escores DAS-28 e HAQ^{52(B)}.

O tabagismo em pacientes com AR aumenta o uso de DMCD e reduz a resposta clínica (ACR50) em 16% (NNH: 6), sobretudo em pacientes que fumam mais de 20 maços/ano^{53(B)}.

A progressão radiológica em pacientes com AR, em três anos de seguimento, é semelhante em pacientes tabagistas e não tabagistas, não correspondendo aos achados clínicos de menor resposta nos pacientes tabagistas^{54(B)}.

Em 24 meses de seguimento, os pacientes tabagistas com AR apresentam maior atividade da doença (dor e edema articular) que os pacientes não tabagistas. O escore de dor (Escala Visual Analógica – EVA) também é superior nos pacientes tabagistas. Entretanto, não há diferença na progressão radiológica^{55(B)}.

Em pacientes com AR com sete meses de sintomas em média, a atividade de doença é maior (medida pelo edema e dor articular e DAS-28) nos pacientes tabagistas do que naqueles não tabagistas, em cinco anos de seguimento^{56(B)}.

Recomendação

O tabagismo em pacientes com AR aumenta a atividade da doença e reduz a resposta clínica e funcional ao longo do tempo. Entretanto, não há evidências suficientes de sua influência na progressão radiológica.

4. O fator reumatoide é um exame adequado para o diagnóstico e a estratificação de prognóstico da AR?

O FR é um anticorpo dirigido contra a porção Fc da IgG^{57(D)}. Classicamente associado à AR, é encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes e correlaciona-se estatisticamente com pior prognóstico. Níveis mais elevados estão associados com doença agressiva, presença de nódulos reumatoides e manifestações extra-articulares^{58(D)}.

Individualmente, o valor diagnóstico do FR é limitado, já que 30%–50% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo^{57(D)}. Além da baixa sensibilidade, a especificidade do exame também é limitada. O FR pode ser positivo em pessoas sem artrites; essa prevalência é aumentada com o envelhecimento^{59(B)}. O FR pode ainda estar presente em diversas outras condições, reumatológicas ou não^{44,60(B)}. 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^{61(B)}.

Pacientes com AR e FR positivo, em 20 anos de seguimento, têm aumento de 17% na mortalidade global (NNH: 6) e de 16% na mortalidade cardiovascular (NNH: 6)^{62(A)}.

A mortalidade de pacientes com AR e FR positivo pode não ser superior à mortalidade dos pacientes com FR negativo em 14 anos de seguimento. Entretanto, quando analisado frente ao número de eventos esperados na população, a mortalidade nos pacientes com FR positivo está aumentada, inclusive a cardiovascular^{63(B)}.

Em pacientes com diagnóstico de AR, onde 24% dos casos são FR IgM e IgA positivos, a progressão radiológica das lesões em 10 anos de seguimento está associada e pode ser predita pelo resultado do FR positivo (IgM ou IgA)^{64(B)}.

Em população de AR com FR positivo em 51% dos pacientes, o FR prediz a progressão radiológica quando positivo em 69% dos casos e afasta a progressão quando negativo em 83%.

Em cinco anos de seguimento de pacientes com AR, o FR é preditor de progressão radiológica (Larsen score)^{65(B)}.

Em três anos de seguimento de pacientes com AR, o FR é preditor de progressão radiológica (Sharp ou Larsen score)^{35,66(B)} e de necessidade de terapia biológica^{67(B)}.

Há aumento de 24,3% de risco de progressão radiológica entre os pacientes com FR (NNH: 4) quando comparado aos pacientes com FR negativo^{68(A)}.

Em probabilidade pré-teste de 35% de diagnóstico de AR, os resultados de FR (IgM, IgA e IgG), mensurados por ELISA, quando positivos, elevam a probabilidade diagnóstica para 94% e quando negativos afastam diagnóstico com 85% de certeza^{69(B)}.

Em população de pacientes com 35% de AR, o diagnóstico utilizando FR (IgM, IgA e IgG) eleva a probabilidade pós-teste para 96%^{70(B)}.

Recomendação

O uso do FR permite estimar o prognóstico dos pacientes com AR, sobretudo com relação à progressão radiológica e mortalidade. O FR positivo em população com probabilidade pré-teste de 35% eleva a probabilidade diagnóstica para 94%–96% e afasta diagnóstico quando negativo com probabilidade pós-teste de 85%.

5. A pesquisa de anti-CCP é superior à pesquisa de fator reumatoide para o diagnóstico de AR?

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^{71(B)}. Sua função como possíveis marcadores de atividade da AR é questionável^{72(B)}.

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 70%–75% de sensibilidade cerca de 95% de especificidade, sendo útil sobretudo no subgrupo de pacientes com artrite na fase inicial e FR negativo^{73(B)}.

Sua pesquisa é válida na investigação de artrites indiferenciadas. Os anti-CCP são detectados muito precocemente na evolução da AR e podem ser usados como indicador de progressão e prognóstico da doença^{41-43,74-78}(B)^{21,79}(D).

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 citrulina-mutada (anti-MCV)⁸⁰⁻⁸²(B), antiqueratina (AKA), fator antiperinuclear (APF)⁸³(B), antifilagrina⁸⁴(B), ACP⁸⁵(B) e antiproteína A2 do complexo de ribonucleoproteína nuclear heterogêneo (anti-RA33)⁸³(B), anti-interleucina 1 (anti-IL1)⁸⁶(B), anti-1- α -enolase⁸⁷(B) e antiprodutos finais da glicação avançada⁸⁸(B). Esses anticorpos têm, em geral, boa especificidade, mas uma sensibilidade inferior ao anti-CCP para o diagnóstico da AR.

Os recentes critérios para classificação da AR¹⁴(D), estabelecidos em conjunto pelo Comitê do ACR e pela *European League Against Rheumatism* (EULAR) 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.

A presença de pacientes com AR e anti-CCP positivo em quatro anos de seguimento está associada a padrão de RM com erosão e edema, enquanto os pacientes anti-CCP negativo se associam à presença de sinovite⁸⁹(B).

O anti-CCP é superior ao FR na predição da evolução de artrite indiferenciada para AR (certeza diagnóstica de 93% e 68%, respectivamente). Permite também estimar melhor a gravidade da doença no seguimento de sete anos⁹⁰(B).

Há aumento no risco de 23% da identificação ou presença de anti-CCP positivo nos pacientes com AR em atividade, quando comparado com o período antes da doença. E durante seguimento de sete anos as alterações no anti-CCP são mantidas⁹¹(B).

Baseado em 15 coortes de AR recente, conclui-se sobre o uso de anti-CCP (CCP2-segunda geração), que um resultado positivo permite fazer diagnóstico de AR (RV +12,7), mas um resultado negativo não afasta essa possibilidade diagnóstica (RV -0,45). Quando comparamos o FR e o anti-CCP2, verificamos que a sensibilidade de ambos é semelhante (56% e 58%, respectivamente), entretanto a especificidade do anti-CCP2 é superior (96% versus 86%, respectivamente). A sensibilidade e a especificidade do anti-CCP2 são superiores ao anti-CCP1. A combinação de FR e anti-CCP2, quando positivos, pouco eleva a certeza diagnóstica em relação ao anti-CCP2 isolado (RV +27 versus 22, respectivamente). A síntese global da evidência nos permite estimar que a sensibilidade do anti-CCP2 é de 67% e a especificidade é de 96%. Se considerarmos a prevalência de 42% para AR conforme os critérios do ACR 1987, o resultado positivo do anti-CCP2 eleva a probabilidade diagnóstica para 90%, e o resultado negativo afasta o diagnóstico com certeza de 75%⁹²(B).

Recomendação

O anti-CCP é um marcador com sensibilidade semelhante a do FE, mas com especificidade superior, sobretudo na fase inicial da doença. Recomenda-se a sua pesquisa em pacientes com suspeita clínica de AR e FR negativo.

6. Os marcadores genéticos (pesquisa dos alelos de HLA-DRB1 – epítipo compartilhado e dos genes PTPN22) são úteis para a caracterização de pacientes com pior prognóstico da AR?

Inúmeros marcadores genéticos foram descritos em associação com a ocorrência da AR. Porém, somente a pesquisa dos alelos de HLA-DRB1 (presença do epítipo compartilhado – SE) e dos genes PTPN22 são as alterações genéticas associadas a AR bem-estabelecidas, com forte nível de evidência⁹³(D). 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 sua utilização na prática diária^{93,94}(D).

PTPN22

O polimorfismo do gene PTPN22 está associado à AR em pacientes não europeus, com aumento do risco da doença de 6% (NNH: 16). Além disso, está associado exclusivamente aos casos de AR com FR positivo^{12,95}(B).

Há uma associação fenotípica genética entre a presença do alelo PTPN22 e AR ACPA positivo. Entretanto, não há interação entre o PTPN22 e outros fatores ambientais, como tabagismo ou modalidade terapêutica⁹⁶(B).

Nenhuma associação à resposta terapêutica de pacientes com AR (infiximabe, etanercepte ou adalimumabe) é definida com a presença de epítipo compartilhado ou polimorfismo no gene PTPN22⁹⁷(B).

A presença de polimorfismo no gene PTPN22 (rs2476601) está correlacionada com redução na remissão sustentada da AR. Essa correlação (9% de contribuição) é potencializada por presença e ausência de anticorpos anti-CCP (91% de contribuição), com certeza de 31% e 98%, para predizer ausência e presença de remissão, quando o polimorfismo está presente ou ausente, respectivamente⁹⁸(B).

Existe evidência de que a presença da variante PTPN22 está associada à progressão radiológica da lesão em pacientes com AR⁹⁹(B).

PTPN22 E HLA-DRB1 (epítipo compartilhado)

PTPN22 e os alelos HLA-SE não aumentam o valor preditivo do FR e do anticorpo anti-CCP no diagnóstico de AR¹⁰⁰(B). Entretanto, há evidência de que a presença dos alelos HLA-SE e do gene PTPN22 está associada aos fenótipos CCP e FR positivos em 75% e 69% dos casos, respectivamente¹⁰¹(B).

A presença do alelo HLA-DRB1 (epítipo compartilhado) e de polimorfismo simples nos genes PTPN22 está associada à atividade de AR. Entretanto, não é possível estabelecer correlação com a gravidade da doença (progressão radiológica e sintomas)¹⁰²(B).

A presença isolada do polimorfismo no gene PTPN22 e do epítipo compartilhado (HLA-DRB1) não demonstra aumento de risco para AR. Entretanto, quando associados, aumentam o risco de AR em 1% (NNH: 100)¹⁰³(B).

HLA-DRB1 (epítipo compartilhado)

Há relevância prognóstica na presença do alelo HLA-DRB1 nos pacientes com AR, à medida que o alelo está associado à produção dos anticorpos anti-CPP, antivimentina citrulinada e antifibrinogênio citrulinado^{104,105}(B).

Alelos HLA-DRB1 são significativamente mais expressos nos pacientes com AR (aumento no risco de 36,0%; NNH: 3), AR ativa (aumento no risco de 50,0%; NNH: 2), AR e doença erosiva (aumento no risco de 50,0%; NNH: 2), e em pacientes com anticorpo anti-CPP positivo (aumento no risco de 65,6%; NNH: 2)¹⁰⁶(B).

A presença do epítipo compartilhado (HLA-DRB1) em pacientes com AR não está correlacionada à progressão radiológica da doença^{105,107}(B). Entretanto, há informação de que os alelos de epítipos compartilhados, assim como de anticorpos anti-CPP podem estar associados à gravidade do dano articular (escore de erosão e dano radiológico) em pacientes com AR¹⁰⁸(B). Não há valor de predição do HLA epítipo compartilhado na progressão radiológica de lesão na AR¹⁰⁹(B).

A presença dos alelos HLA-DRB1 expressando o epítipo compartilhado está aumentada em pacientes da América Latina com AR¹¹⁰(B).

A presença de alelos de epítipo compartilhado (DRB1) pode prever a mortalidade de pacientes com AR, inclusive a mortalidade cardiovascular^{111,112}(B).

Há associação entre o genótipo DRB1 e os pacientes com AR FR positivos, com aumento de risco de 3,0%–3,7% (NNH: 30)¹¹³(B).

Recomendação

O polimorfismo no gene PTPN22 está associado à AR. Não prediz resposta terapêutica específica a biológicos, mas quando associado ao anti-CPP, prediz remissão da doença, e pode isoladamente ou combinado ao HLA-DRB1 (epítipo compartilhado) estimar progressão radiológica da lesão ou atividade da doença. O alelo HLA-DRB1 parece ter uma importância maior na predição de mau prognóstico da AR, seja de progressão, atividade ou gravidade, incluindo mortalidade.

7. A ocorrência de manifestações extra-articulares sinaliza uma doença de evolução mais agressiva?

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 FR ou anticorpos anti-CGP e com nódulos reumatoides²⁷(B)²⁸(D).

A incidência de manifestações extra-articulares na AR é de 47,5%, estando entre elas: cardiovasculares, sanguíneas, oculares e pulmonares. Estão associadas a maior chance de uso de agentes biológicos¹¹⁴(B).

Doença intersticial pulmonar clinicamente significativa ocorre em 10% dos pacientes com AR¹¹⁵(B); a mortalidade desses pacientes depende do tipo de acometimento pulmonar, maior quando o acometimento é difuso¹¹⁶(B). A mortalidade atribuível à doença pulmonar fibrosante é em torno de 6%¹¹⁵(B); a sobrevida do padrão de pneumonia intersticial usual é pior, com média de 3,2 anos, enquanto outras formas de doença intersticial apresentam sobrevida maior, de 6,6 anos¹¹⁶(B). Nos pacientes com doença intersticial e AR, o uso de medicações anti-TNF deve ser judicioso, devido a um possível aumento de mortalidade nestes pacientes¹¹⁷(B).

A mortalidade de pacientes com AR e doença intersticial pulmonar é de 7% e o tempo de sobrevida média após o diagnóstico é de três anos. Apesar da associação entre a presença de doença intersticial e atividade da doença, esta última foi estabelecida apenas por VHS aumentado no estudo em questão¹¹⁸(B).

A presença de disfunção renal na AR não está associada à atividade, progressão, disfunção ou gravidade da doença¹¹⁹(B).

Os pacientes com AR e manifestações extra-articulares têm aumento no risco de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina, doença coronariana e acidente vascular cerebral) de 20% (NNH: 5)¹²⁰(B).

A sobrevida de pacientes de AR com manifestações extra-articulares (18% dos casos) é inferior à esperada para os demais pacientes com manifestações restrita às articulações, observando-se aumento no risco relativo de morte em sete anos de seguimento de 27%. Assim como as manifestações extra-articulares, as comorbidades também contribuem para maior mortalidade, especialmente as cardiovasculares, responsáveis por 31% dessas mortes. O aumento na mortalidade está associado a pacientes com maior atividade da doença (FR), pior função (HAQ) e maior progressão radiológica da lesão¹²¹(B).

Em pacientes com AR e manifestações extra-articulares, os escores de avaliação de atividade da doença como DAS-28, o HAQ e o escore radiológico de Larsen tendem a ser piores, demonstrando maior gravidade da doença. Somente 4,1% dos pacientes apresentam remissão¹²²(B).

No seguimento de 15 anos de pacientes de AR, com e sem manifestações extra-articulares, a mortalidade está aumentada exclusivamente nos pacientes com manifestações extra-articulares (aumento do risco relativo de 51%), das quais a pericardite é a mais relevante¹²³(B).

A mortalidade em pacientes com AR e manifestações extra-articulares (prevalência de 7,9%) é de uma morte por 4,3 pacientes/ano, e naqueles sem manifestações articulares, de uma morte em 11,4 pacientes/ano¹²⁴(B).

Em pacientes de AR e com manifestações extra-articulares o risco de doenças gastrointestinais graves está aumentado (prevalência de 4,6%). E nesses pacientes, a intensidade (critério ACR) da doença também é maior, bem como os sinais de progressão radiológica¹²⁵(B).

Recomendação

Em pacientes com manifestações extra-articulares da AR, observa-se evolução mais grave da doença, com atividade mais intensa, redução da capacidade funcional, da resposta

terapêutica (menor ocorrência de remissão) e da expectativa de vida, em relação aos pacientes com manifestações exclusivamente articulares.

8. A radiografia convencional é um exame adequado para o diagnóstico da AR?

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 o diagnóstico, é importante no monitoramento da progressão da doença, quando repetida em intervalos regulares¹²⁶(D).

Os achados radiográficos iniciais incluem aumento de partes moles e osteopenia justarticular. 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 doença¹²⁷(B), está relacionada com limitação funcional e, conseqüentemente, com pior prognóstico¹²⁸(B).

A utilização da radiografia em pacientes com AR para a identificação de erosões (prevalência de 15%), quando o resultado é positivo, eleva a probabilidade de diagnóstico para 100%, e quando negativo não permite afastar diagnóstico, pois não reduz a probabilidade (18%)¹²⁹(B).

Em pacientes com forte suspeita de AR, mas negativos pelo FR e radiografia, tanto a presença do anti-CCP positivo como a presença de erosões na RM determinam alta especificidade para o diagnóstico de AR¹³⁰(B).

Em pacientes com AR, a RM tem maior sensibilidade para detecção de erosões quando comparado com a radiografia convencional. A presença de erosões na radiografia de articulações MCF é de 89% e nos punhos de 15,8%, o que é inferior ao encontrado na RM: 100% e 69%, respectivamente¹³¹(B).

A acurácia diagnóstica da radiografia convencional para a detecção de erosões ósseas em punho em pacientes com AR é de 63%, enquanto a da RM é de 77%¹³²(B).

A sensibilidade diagnóstica da radiografia para detecção de erosões nas articulações MCF de pacientes com AR é de 14%, em comparação com 66% da RM¹³³(B).

Em pacientes com AR seguidos por dois anos, a radiografia pode identificar a progressão das lesões em 40% dos casos (escore Larsen total), e em 15% pelo escore Larsen nas articulações MCF. A acurácia de identificar progressão é semelhante à da RM¹³⁴(B).

A detecção das erosões por meio de escore E, em pacientes com AR, é inferior na avaliação radiológica (13,1 ± 8,3) quando comparado à RM (28,8 ± 10,0)¹³⁵(B).

Em população de pacientes com AR e erosões articulares (95% de prevalência), a radiografia é capaz de identificar 59% dos casos, comparado com 95% na RM¹³⁶(B).

A radiografia das mãos de pacientes com AR identifica 50% menos erosões quando comparado à RM, apesar de identificar progressão radiológica em proporção semelhante¹³⁷(B).

Em pacientes com AR e prevalência de 43% de erosões, a radiografia, quando o resultado é positivo, aumenta a probabilidade de diagnóstico para 80%, e quando negativo, afasta o diagnóstico em 85%. Em seguimento de três anos, a iden-

tificação das erosões pela radiografia é reduzida para 81% e 60%, respectivamente¹³⁸(B).

Em população de pacientes com artrite e diagnóstico de AR em 36% dos casos, o uso da radiografia no diagnóstico aumenta a probabilidade de AR para 50% e quando o resultado é negativo reduz a probabilidade para 33%¹³⁹(B).

Avaliando-se pacientes com AR por meio da radiografia, pouco se aumenta a probabilidade de diferenciação entre os soropositivos e soronegativos para o anticorpo FR. A partir de uma população de 59% de prevalência de soropositivos para FR, a radiografia quando positiva (processo destrutivo) aumenta essa probabilidade para 66%, e quando negativa, reduz para 47%¹⁴⁰(B).

Recomendação

A radiografia convencional deve ser empregada para avaliação de diagnóstico e prognóstico da doença. Quando necessário e disponível, a US e a RM podem ser utilizadas.

9. A ultrassonografia é superior à radiografia convencional para o diagnóstico e a determinação de prognóstico da AR?

A sensibilidade da US musculoesquelética e da RM na detecção de dano estrutural é superior à sensibilidade da radiografia convencional¹⁴¹(D).

A US, 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 articular¹³⁵(B).

Em comparação à RM, é um exame de menor custo, sem contra-indicações 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 anatômicas¹³⁴(B)^{141,143}(D).

A utilização do power doppler e do Doppler colorido podem complementar o exame e auxiliar na caracterização da atividade inflamatória¹⁴⁴(D).

O uso da US para identificar inflamação nas articulações em pacientes com AR permite, quando o resultado é positivo e negativo, o diagnóstico de certeza em 79% e 55% dos casos, respectivamente. Esse resultado é semelhante à radiografia (escore Sharp) quando esta é positiva (74%), e superior quando negativa (38%)¹⁴⁵(B).

A detecção de erosões ósseas em pacientes com AR recente, por meio da US, é superior à detecção por meio da radiografia, tendo a RM como padrão-ouro (neste estudo), sendo a razão de verossimilhança positiva de 31 e 20, respectivamente. Partindo de prevalência de 50% de lesões, quando a US é positiva, eleva-se a probabilidade diagnóstica para 99%, enquanto a radiografia aumenta a probabilidade para 97%, demonstrando utilidade semelhante para os dois testes¹³⁵(B).

A detecção de erosões em pacientes com AR por meio da US garante, quando positiva, diagnóstico com 82% de certeza e, quando negativa, 61%, em comparação com a radiografia (95% e 55%), respectivamente¹⁴⁶(B).

A US, na detecção de sinais inflamatórios e de destruição nas articulações interfalangeanas em pacientes com AR, obtém sensibilidade e especificidade de 59% e 98%, em comparação com a radiografia, com sensibilidade e especificidade de 42% e 99%, respectivamente. Estes resultados fornecem certeza diagnóstica quando positivos de 97% e 98%, e quando negativos de 71% e 63%, para a US e radiografia convencional, respectivamente¹⁴⁷(B).

A US, na detecção de erosões nas articulações MCF em pacientes com AR, obtém sensibilidade e especificidade de 79% e 97%, em comparação com a radiografia convencional, com sensibilidade e especificidade de 32% e 98%, respectivamente. Estes resultados fornecem certeza diagnóstica quando positivos de 96% e 94%, e quando negativos de 82% e 46%, para a US e radiografia, respectivamente¹⁴⁸(B).

A US detecta erosões nas articulações glenoumerais em pacientes com AR com sensibilidade e especificidade de 74% e 75%, em comparação com a radiografia, que demonstra sensibilidade e especificidade de 67% e 100%, respectivamente. Estes resultados fornecem certeza diagnóstica quando positivos de 75% e 100%, e quando negativos de 74% e 75%, para a US e radiografia convencional, respectivamente¹⁴⁹(B).

A acurácia diagnóstica da US na identificação de erosões em pacientes com AR é de 84%, superior à da radiografia, que é de 73%. Entretanto, quando considera-se apenas quando o resultado é positivo, a US tem razão de verossimilhança inferior (5 versus 13), o que confere menor certeza diagnóstica¹⁵⁰(B).

Em pacientes com AR precoce, a US identifica erosões em 19,3% dos casos não identificados à radiografia, mas não faz diagnóstico em 8,8% dos casos identificados à radiografia. A combinação de ambos os métodos permite o diagnóstico de 45,6% de lesões nesses pacientes¹⁵¹(B).

Em pacientes com AR precoce, a US se correlaciona aos escores de atividade da doença (DAS28) e capacidade funcional (HAQ) ao longo de 12 meses de seguimento¹⁵²(B).

Em pacientes com AR precoce, a US aumenta a detecção de erosões em 42,0% dos casos no início do diagnóstico e no seguimento de nove meses, quando comparado com a radiografia¹⁵³(B).

A detecção de lesões articulares em pacientes com AR é maior pela US do que pela radiografia, sendo 5% maior no início diagnóstico e 23% maior no seguimento de sete anos¹⁵⁴(B). Em outro estudo, no entanto, a radiografia identifica número maior de erosões em pacientes com AR do que a US, 37% versus 30%, respectivamente, sendo que em seis meses o número de progressões identificado é de 48% e 41%, respectivamente¹⁵⁵(B).

Considerando o número de erosões umerais (grande tuberosidade, anteromedial e posterolateral) em pacientes com AR, a US garante certeza diagnóstica quando positiva em 90% e 40% e quando negativa, em comparação com a radiografia, em 96% e 39%, respectivamente¹⁵²(B).

Recomendação

A US pode contribuir com o diagnóstico de erosões articulares nos pacientes com AR, bem como no seguimento com relação à progressão da doença.

10. A ressonância magnética é superior à radiografia convencional e à ultrassonografia para o diagnóstico e a determinação de prognóstico da AR?

A RM 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 convencionais¹³⁸(B).

Além dos achados radiográficos convencionais na AR, a RM é capaz de detectar edema ósseo, que mostrou ser um preditor de erosão óssea¹³⁵(B).

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

A utilização da RM no diagnóstico da AR tem elevada variação nos resultados, na dependência dos critérios utilizados, como também das populações estudadas, com sensibilidade variando de 20%–100%, e especificidade de 0% a 100%^{136,156-158}(B). Quanto ao uso na identificação de progressão da doença também há importante variação nos resultados, com sensibilidade de 18% a 100%, e especificidade de 6% a 97%^{156,159-161}(B). Além disso, a sua utilização no manejo de pacientes com AR recente não parece ser custo efetiva, quando comparada manejo diagnóstico e prognóstico padrão¹⁶²(B).

Em pacientes com AR, a RM (definição OMERACT) permite o diagnóstico de erosões (mãos ou punho) com sensibilidade variando de 35% a 90%, e especificidade de 35% a 90%; de edema ósseo (mãos ou punho ou MCF) com sensibilidade variando entre 32,5% e 65%, e especificidade entre 82,5% e 100%; e de sinovite (mãos ou punho) com sensibilidade entre 40% e 80%, e especificidade entre 57,5% e 92,5%¹⁶³(B).

Quando comparado com a RM, na identificação de erosões MCF e IFP em pacientes com AR, a radiografia convencional quando positiva faz diagnóstico de certeza em 98%–100% dos casos, e a US em 86%–97%; e, quando seus resultados são negativos, em 84% e 93%, respectivamente^{135,155}(B).

A acurácia diagnóstica da US com Doppler comparada com a RM na identificação de inflamação articular em pacientes com AR é de 75%¹⁶⁴(B).

Utilizando a tomografia computadorizada como padrão-ouro no diagnóstico de erosões em punho de pacientes com AR, a RM faz diagnóstico de certeza quando positiva em 90% dos casos, comparado à radiografia convencional^{138,154}(B).

Utilizando a RM de alto campo como padrão-ouro no diagnóstico de erosões em punho e MCF de pacientes com AR, a RM de extremidades faz diagnóstico de certeza quando positiva em 88%–93% dos casos, comparado à radiografia convencional em 94%–98% dos casos, e à US em 82%^{165,166}(B).

A combinação dos escores de sinovite, edema e erosões obtidos pela RM permite identificar a resposta ao tratamento de pacientes com AR com anti-TNF- α no seguimento de 12 meses¹⁶⁷(B).

A RM como método de avaliação funcional no seguimento de pacientes com AR, em comparação com o status funcional (avaliado pelo médico e paciente), permite identificar melhora apenas em 29% dos casos¹⁶⁸(B).

A RM (edema ósseo) e a US (inflamação) permite por semelhante modo identificar a progressão das erosões em pacientes com AR (escore RAMRIS de erosões da RM como padrão ouro) ao longo de 12 meses de seguimento¹⁵²(B).

A identificação da progressão de erosões em pacientes com AR durante 5 anos de seguimento é possível pela RM (OMERACT) em 23% dos casos, comparado com a radiografia convencional (Larsen escore) em 40% dos casos^{140(B)}.

Recomendação

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

A Tabela 5 descreve vantagens e desvantagens dos métodos de imagem utilizados na avaliação de pacientes com AR.

Conclusões

Essa diretriz foi realizada pela Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia com o objetivo de elaborar recomendações para o diagnóstico e 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.

Conflitos de interesse

Mota LMH: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Roche e Mantecorp. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, AstraZeneca, MSD, Roche e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Novartis, Roche e Wyeth.

Cruz BA: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela empresa Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, Bristol-Myers Squibb, Mantecorp, MSD, Novartis, Roche, Wyeth e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Mantecorp, Novartis, Roche e Wyeth.

Brenol CV: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche e Wyeth. Recebeu auxílio

pessoal ou institucional das empresas Abbott, Bristol-Myers Squibb, Mantecorp, MSD, Roche e Wyeth. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott e Roche.

Pereira IA: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela empresa Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, MSD, Roche, BMS, Jansen e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, BMS, Pfizer, Roche e Jansen. É membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pelas empresas Abbott, BMS, Jansen, Roche, Pfizer e MSD.

Tabela 5 – Vantagens e desvantagens dos métodos de imagem utilizados na avaliação de pacientes com artrite reumatoide.

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)

Rezende-Fronza LS: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer e Roche. Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela empresa Pfizer.

Bertolo MB: Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, Pfizer, Sanofi Aventis.

Freitas MVC: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. É membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pelas empresas AstraZeneca, MSD e Wyeth. Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pelas empresas Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Wyeth.

Silva NA: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, MSD, Pfizer, Roche e Wyeth. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Janssen, Mantecorp, MSD e Roche.

Louzada-Junior P: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Merck e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria Abbott. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Meyers-Squibb, Pfizer e Roche.

Giorgi RD: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Bristol-Myers Squibb e Roche.

Lima RAC: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela empresa Mantecorp e Roche. Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Acteion, Lilly e Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Acteion, Lilly e Pfizer.

Pinheiro GRC: Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Janssen e Roche.

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. 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 (Oxford)*. 2001;40:447-52.
6. Emery P. The optimal management of early rheumatoid arthritis: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol*. 1994;33:765-8.
7. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S71-4.
8. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedvelt 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: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, Breedvelt 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;69:964-75.
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;50:235-48.
16. Louzada-Junior P, Souza BD, 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;47:84-90.
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;69:995-1003.
18. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health.* 2008;11:869-77.
 19. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:24-31.
 20. Mease PJ. Inflammatory musculoskeletal disease: identification and assessment. *J Rheumatol.* 2011;38:557-61.
 21. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094-108.
 22. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, ET al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:199-219.
 23. Dixon WG, Symmons DP. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:37-53.
 24. Woolf AD. How to assess musculoskeletal conditions. History and physical examination. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:381-402.
 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. Hazes JM, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol.* 1993;20:1138-42.
 27. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Uttyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol.* 2011;30:975-80.
 28. 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;66:1543-44.
 29. Hernández-García C, Vargas E, Abásolo L, Lajas C, Bellajdell B, Morado IC, et al. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2323-8.
 30. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, 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.
 31. Luukkainen R, Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Laasonen L, Leirisalo-Repo M, et al. Prognosis of 5-year radiographic erosions of the wrist according to early, late, and persistent wrist swelling or tenderness in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:50-3.
 32. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1292-5.
 33. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daurès JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1251-6.
 34. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R106.
 35. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1736-43.
 36. 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.
 37. Welsing PM, Franssen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2616-24.
 38. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, Finckh A; physicians of SCQM-RA. The longterm impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1106-10.
 39. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga TW, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537-46.
 40. Keysser M, Keysser C, Keitel W, Keysser G. Loss of functional capacity caused by a delayed onset of DMARD therapy in rheumatoid arthritis. Long-term follow-up results of the Keitel function test. Brief definite report. *Z Rheumatol.* 2001;60:69-73.
 41. Anjos LM, 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.
 42. Luis Caro-Oleas J, Fernandez-Suarez A, Reneses-Casteros S, Porrino C, Nunes-Roldan A, Wichmann-Schlipf I. Diagnostic usefulness of a third generation anticyclic citrulline antibody test in patients with recent-onset polyarthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1396-401.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman 45, Weel AE, Barendregt PJ, et al. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1645-7.
 46. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl L, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1468-70.
 47. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *J Rheumatol.* 2011;38:1250-7.
 48. Cader MZ, Filer A, Hazlehurst J, de Pablo P, Buckley CD, Raza K. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:949-55.
 49. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63:37-42.
 50. Rojas-Serrano J, Pérez LL, García CG, Moctezuma F, Alvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1589-93.
 51. Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment

- with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26-36.
52. Nyhäll-Wählin BM, Petersson IF, Nilsson JA, Jacobsson LT, Turesson C; BARFOT study group. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular anifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:416-20.
 53. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:849-54.
 54. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH, Gabay C; Swiss Clinical Quality Management project for RA. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1066-71.
 55. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:734-40.
 56. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:8616.
 57. Renaudineau Y, Jamin C, Saraux A, Youinou P. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity.* 2005;38:11-6.
 58. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum.* 2005;19:55-72.
 59. Vitetcoq 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 (Oxford).* 2003;42:939-46.
 60. 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.
 61. 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;50:375-88.
 62. Tomasson G, Aspelund T, Jonsson T, Valdimarsson H, Felson DT, Gudnason V. Effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1649-54.
 63. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis JM 3rd, Therneau TM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *J Rheumatol.* 2008;35:1009-14.
 64. Markatseli TE, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Prognostic factors of radiological damage in rheumatoid arthritis: a 10-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2011;38:44-52.
 65. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002;46:906-12.
 66. Aman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, et al. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1009-13.
 67. da Mota LM, dos Santos Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Ménard HA, Laurindo IM. Autoantibodies as predictors of biological therapy for early rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2010;35:156-66.
 68. Listing J, Rau R, Müller B, Alten R, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, et al. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J Rheumatol.* 2000;27:2100-9.
 69. Jónsson T, Steinsson K, Jónsson H, Geirsson AJ, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Combined elevation of IgM and IgA rheumatoid factor has high diagnostic specificity for rheumatoid arthritis. *Rheumatoid Int.* 1998;18:119-22.
 70. Swedler W, Wallman J, Froelich CJ, Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24:1037-44.
 71. 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. 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 anticitrullinated protein antibody in health and disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3000-8.
 76. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R949-58.
 77. Mutlu N, Bicakcigil M, Tasan DA, Kaya A, Yavuz S, Ozden AI. Comparative performance analysis of 4 different anticitrullinated protein assays in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:491-500.
 78. 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.
 79. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Rönnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:300-5.
 80. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:85-8.
 81. Ursum J, Nielen MM, 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.
 82. Mathson L, Mullazai 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 cycliccitrullinated peptides. *Arthritis Rheum.* 2008;58:36-45.
 83. 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.
84. Vittecoq O, Incauragarat B, Jouen-Beades F, Legoedec J, Letourneur O, Rolland D, et al. Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:173-80.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Lee J, Hoxworth J, McCoy A, Yarboro C, et al. Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with early synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:R82-90.
 89. Christensen AF, Lindegaard H, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Ejlberg B, Stengaard-Pedersen K, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Associates Differentially with Erosions and Synovitis and Has a Different Temporal Course in Cyclic Citrullinated Peptide Antibody (Anti-CCP)-positive versus Anti-CCP negative Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:1563-8.
 90. van der Linden MP, Batstra MR, Bakker-Jonges LE; Foundation for Quality Medical Laboratory Diagnostics, Detert J, Bastian H, et al. Toward a data-driven evaluation of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for rheumatoid arthritis: is it sensible to look at levels of rheumatoid factor? *Arthritis Rheum.* 2011;63:1190-9.
 91. van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, Onnekink C, Schwarte CM, Verpoort KN, et al. Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1554-61.
 92. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152:456-64.
 93. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373:659-72.
 94. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1898-906.
 95. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol Biol Rep.* 2012;39:3453-60.
 96. Salliot C, Dawidowicz K, Lukas C, Guedj M, Paccard C, Benessiano J, et al. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1802-8.
 97. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:69-74.
 98. Balsa A, Del Amo J, Blanco F, Caliz R, Silva L, Sanmarti R, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:458-66.
 99. Lie BA, Viken MK, Odegård S, van der Heijde D, Landewé R, Uhlig T, et al. Associations between the PTPN22 1858C>T polymorphism and radiographic joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1604-9.
 100. Goëb V, Dieudé P, Daveau R, Thomas-L'otellier M, Jouen F, Hau F, et al. Contribution of PTPN22 1858T, TNFR1 196R and HLA-shared epitope alleles with rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies to very early rheumatoid arthritis diagnosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1208-12.
 101. Karlson EW, Chibnik LB, Cui J, Plenge RM, Glass RJ, Maher NE, et al. Associations between human leukocyte antigen, PTPN22, CTLA4 genotypes and rheumatoid arthritis phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis and erosions in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:358-63.
 102. Morgan AW, Robinson JI, Conaghan PG, Martin SG, Hensor EM, Morgan MD, et al. Evaluation of the rheumatoid arthritis susceptibility loci HLA-DRB1, PTPN22, OLIG3/TNFAIP3, STAT4 and TRAF1/ C5 in an inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R57.
 103. McClure A, Lunt M, Eyre S, Ke X, Thomson W, Hinks A, et al. Investigating the viability of genetic screening/testing for RA susceptibility using combinations of five confirmed risk loci. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1369-74.
 104. Gyetvai A, Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, Fekete A, Kapitány A, et al. New classification of the shared epitope in rheumatoid arthritis: impact on the production of various anti-citrullinated protein antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:25-33.
 105. Kaltenhäuser S, Pierer M, Arnold S, Kamprad M, Baerwald C, Häntzschel H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:100-4.
 106. Farouk HM, Mansour HE, Rahman SA, Mostafa AA, Shamy HA, Zarouk WA. Effect of the human leukocyte antigen HLA-DRB1 and anti-cyclic citrullinated peptide on the outcome of rheumatoid arthritis patients. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:831-8.
 107. Reneses S, González-Escribano MF, Fernández-Suárez A, Pestana L, Davila B, Wichmann I, et al. The value of HLA-DRB1 shared epitope, -308 tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism, rheumatoid factor, anticitrullinated peptide antibodies, and early erosions for predicting radiological outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1143-9.
 108. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Páramo E, Salazar JC, Iglesias-Gamarrá A, Mantilla RD, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2009;32:64-9.
 109. Valenzuela-Castaño A, García-López A, Pérez-Vilches D, Rodríguez-Pérez R, Gonzalez-Escribano MF, Núñez-Roldán A. The predictive value of the HLA shared epitope for severity of radiological joint damage in patients with rheumatoid arthritis. A 10 year observational prospective study. *J Rheumatol.* 2000;27:571-4.
 110. Delgado-Vega AM, Anaya JM. Metaanalysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2007;6:402-8.
 111. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, Silman AJ, Thomson W, Symmons D, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:359-69.
 112. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE, Batley M, Davies PG, Gough AK, et al. Association of DRB1 shared epitope genotypes with

- early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1408-16.
113. Fries JF, Wolfe F, Apple R, Erlich H, Bugawan T, Holmes T, et al. HLA-DRB1 genotype associations in 793 white patients from a rheumatoid arthritis inception cohort: frequency, severity, and treatment bias. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2320-9.
114. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extrarticular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:469-80.
115. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-Interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:372-8.
116. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2010;35:1322-8.
117. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1086-91.
118. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1483-9.
119. Daoussis D, Panoulas VF, Antonopoulos I, John H, Toms TE, Wong P, et al. Cardiovascular risk factors and not disease activity, severity or therapy associate with renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:517-21.
120. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R30.
121. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:350-7.
122. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:897-900.
123. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:62-7.
124. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:668-74.
125. Voskuyl AE, Van de Laar MA, Moens HJ, Van der Korst JK. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: risk factors for serious gastrointestinal events. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:771-5.
126. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
127. 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.
128. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1985;57:1-54.
129. Rahmani M, Chegini H, Najafzadeh SR, Azimi M, Habibollahi P, Shakiba M. Detection of bone erosion in early rheumatoid arthritis: ultrasonography and conventional radiography versus noncontrast magnetic resonance imaging. *Clin Rheumatol.* 2010;29:883-91.
130. Narváez J, Sirvent E, Narváez JA, Bas J, Gómez-Vaquero C, Reina D, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of the hand versus anticyclic citrullinated peptide antibody testing to confirm the diagnosis of clinically suspected early rheumatoid arthritis in the absence of rheumatoid factor and radiographic erosions. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:101-9.
131. Duer-Jensen A, Vestergaard A, Døhn UM, Ejbjerg B, Hetland ML, Albrecht-Beste E, et al. Detection of rheumatoid arthritis bone erosions by two different dedicated extremity MRI units and conventional radiography. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:998-1003.
132. Døhn 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:R25.
133. Døhn UM, Ejbjerg BJ, Hasselquist M, Narvestad E, Court-Payen M, Szkudlarek M, et al. Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1388-92.
134. Bird P, Kirkham B, Portek I, Shnier R, Joshua F, Edmonds J, et al. Documenting damage progression in a two-year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients with established disease (the DAMAGE study cohort): is there an advantage in the use of magnetic resonance imaging as compared with plain radiography? *Arthritis Rheum.* 2004;50:1383-9.
135. Taouli B, Zaim S, Peterfy CG, Lynch JA, Stork A, Guermazi A, et al. Rheumatoid arthritis of the hand and wrist: comparison of three imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:937-43.
136. Crues JV, Shellock FG, Dardashti S, James TW, Troum OM. Identification of wrist and metacarpophalangeal joint erosions using a portable magnetic resonance imaging system compared to conventional radiographs. *J Rheumatol.* 2004;31:676-85.
137. Hoving JL, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Coombs P, McNealy S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:663-75.
138. Forslind K, Johanson A, Larsson EM, Svensson B. Magnetic resonance imaging of the fifth metatarsophalangeal joint compared with conventional radiography in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:131-7.
139. Devauchelle Pensec V, Saraux A, Berthelot JM, Alapetite S, Chalès G, Le Henaff C, et al. Ability of hand radiographs to predict a further diagnosis of rheumatoid arthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:2603-7.
140. Burns TM, Calin A. The hand radiograph as a diagnostic discriminant between seropositive and seronegative 'rheumatoid arthritis': a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:605-12.
141. Jain M, Samuels J. Musculoskeletal ultrasound in the diagnosis of rheumatic disease. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* 2010;68:183-90.
142. 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.
143. Fernandes EA, Castro Júnior MR, Mistraud SA, Kubota ES, Fernandes AR. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: applicability and expectations. *Rev Bras J Rheumatol.* 2008;48:25-30.
144. 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.

145. Bøyesen P, Haavardsholm EA, van der Heijde D, Østergaard M, Hammer HB, Sesseng S, et al. Prediction of MRI erosive progression: a comparison of modern imaging modalities in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:176-9.
146. Døhn UM, Ejlberg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek M, et al. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R110.
147. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R52.
148. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2103-12.
149. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, Labs K, Loreck D, Zühlsdorf S, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3338-49.
150. Døhn UM, Ejlberg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:252-8.
151. Funck-Brentano T, Etchepare F, Joulin SJ, Gandjbakch F, Pensec VD, Cyteval C, et al. Benefits of ultrasonography in the management of early arthritis: a cross-sectional study of baseline data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1515-9.
152. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007;57:116-24.
153. Bajaj S, Lopez-Ben R, Oster R, Alarcón GS. Ultrasound detects rapid progression of erosive disease in early rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study. *Skeletal Radiol.* 2007;36:123-8.
154. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:595-600.
155. Alasaarela E, Suramo I, Tervonen O, Lähde S, Takalo R, Hakala M. Evaluation of humeral head erosions in rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography and plain radiography. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1152-6.
156. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:675-88.
157. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester GR, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:887-91.
158. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:772-8.
159. Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH, Silverman JM, Wallace D, Khanna D, et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R94.
160. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1814-27.
161. McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:859-68.
162. Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Cost-effectiveness of adding magnetic resonance imaging to rheumatoid arthritis management. *Arch Intern Med.* 2011;171:657-67.
163. Olech E, Crues JV 3rd, Yocum DE, Merrill JT. Bone marrow edema is the most specific finding for rheumatoid arthritis (RA) on noncontrast magnetic resonance imaging of the hands and wrists: a comparison of patients with RA and healthy controls. *J Rheumatol.* 2010;37:265-74.
164. Horikoshi M, Suzuki T, Sugihara M, Kondo Y, Tsuboi H, Uehara T, et al. Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010;20:556-60.
165. Freeston JE, Conaghan PG, Dass S, Vital E, Hensor EM, Stewart SP, 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;66:1538-40.
166. Ejlberg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Østergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1280-7.
167. Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer HB, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNF-alpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1572-9.
168. Gaylis NB, Needell SD, Rudensky D. Comparison of in-office magnetic resonance imaging versus conventional radiography in detecting changes in erosions after one year of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:273-8.



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Errata

Errata de Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide

**Licia Maria Henrique da Mota^{a,*}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenol^a,
Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a,
Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a,
Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b,
Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c,
Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a**

^aSociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^bSociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil

^cAssociação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

No artigo original "Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide" (Rev Bras Reumatol 2013;53(2):141-157), onde se lê:

Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide

Sociedade Brasileira de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Colégio Brasileiro de Radiologia

Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

Participantes

Licia Maria Henrique da Mota^{a,}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenol^a, Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a, Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a, Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b, Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a*

leia-se:

Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide

Licia Maria Henrique da Mota^{a,}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenol^a, Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a, Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a, Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b, Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a*

^aSociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^bSociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil

^cAssociação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: liciamhmota@gmail.com (L.M.H Mota).

Errata

Na errata do artigo original "Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide" (Rev Bras Reumatol 2013;53(2):141-157) publicada em Rev Bras Reumatol 2013;53(3):318 onde se lê:

Licia Maria Henrique da Mota^{a,*}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenola, Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a, Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a, Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b, Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a

^a Sociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil

^c Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil

leia-se:

Licia Maria Henrique da Mota^{a,*}, Bóris Afonso Cruz^a, Claiton Viegas Brenola^a, Ivânio Alves Pereira^a, Lucila Stange Rezende-Fronza^a, Manoel Barros Bertolo^a, Max Vitor Carioca Freitas^a, Nilzio Antônio da Silva^a, Paulo Louzada-Junior^a, Rina Dalva Neubarth Giorgi^a, Rodrigo Aires Corrêa Lima^a, Ronaldo Adib Kairalla^b, Alexandre de Melo Kawassaki^b, Wanderley Marques Bernardo^c, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^a

^a Sociedade Brasileira de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, DF, Brasil

^c Associação Médica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil
